Aus dem Institut für Anaesthesiologie
der Universität München

Direktor: Prof. Dr. K. Peter

# PLASMAZINKSPIEGEL UND RENALE ZINKEXKRETION UNTER NARKOSE UND OPERATION

Siegfried Kapser

1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535715_0032

Aus dem Institut für Anaesthesiologie
der Universität München

Direktor: Prof. Dr. K. Peter

# PLASMAZINKSPIEGEL UND RENALE ZINKEXKRETION UNTER NARKOSE UND OPERATION

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
**Siegfried Kapser**
aus München

München 1979

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

| | |
|---|---|
| Berichterstatter: | Priv.Doz. Dr. med. U. Finsterer |
| Mitberichterstatter: | Prof. Dr. med. K. Peter |
| Dekan: | Prof. Dr. med. W. Spann |
| Tag der mündlichen Prüfung: | |

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Vorwort

Herrn Prof. Dr. K. Peter danke ich für die Überlassung des Themas und die großzügige Bereitstellung der Mittel bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. U. Finsterer für die Anregung und ständige Betreuung der vorliegenden Studie, sowie für seine wertvolle Beratung und tatkräftige Unterstützung.

Weiterhin danke ich den ärztlichen Mitarbeitern und den Anaesthesieschwestern des Instituts für die kollegiale Hilfe im Operationssaal.

In besonderer Weise bin ich den medizinisch-technischen Assistentinnen des Forschungslabors am Institut für Anesthesiologie, Frau Inge Fottner, Frau Ursula Göttler und Frau Elfi Fischer für die exakte Durchführung der Analysen zu Dank verpflichtet.

INHALTSVERZEICHNIS


| | | Seite |
|---|---|---|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 2 | Material und Methode | 6 |
| | 2.1 Große bauchchirurgische Eingriffe | 6 |
| | 2.1.1 Narkose | 6 |
| | 2.1.2 Infusionsregime | 7 |
| | 2.1.3 Probenentnahme und Messungen | 8 |
| | 2.1.4 Bilanzen | 9 |
| | 2.2 Mittelohreingriffe | 11 |
| | 2.3 Theoretisches Dilutionsmodell und in-vitro-Untersuchungen | 12 |
| | 2.4 Statistik | 15 |
| 3 | Ergebnisse | 17 |
| | 3.1 Theoretisches Dilutionsmodell und in-vitro-Untersuchungen | 17 |
| | 3.2 Abdominal- und HNO-Gruppe | 32 |
| | 3.2.1 Allgemeine Daten | 32 |
| | 3.2.2 Plasmazinkspiegel | 36 |
| | 3.2.3 Parameter der Dilution - Abdominalgruppe | 40 |
| | 3.2.4 Parameter der Dilution - HNO-Gruppe | 44 |
| | 3.2.5 Plasmakalium, Plasmanatrium, Plasmaosmolalität | 53 |
| | 3.2.6 Oxygenierung und Säure-Basen-Status | 58 |
| | 3.3 Abdominalgruppe - Urinbefunde | 64 |
| | 3.3.1 Zink im Urin | 64 |
| | 3.3.2 Harnkonzentrierung | 72 |
| | 3.3.3 Kalium und Natrium im Urin | 80 |
| | 3.4 Abdominalgruppe - Bilanzen | 80 |
| | 3.4.1 Natriumbilanz | 80 |
| | 3.4.2 Kaliumbilanz | 86 |
| | 3.4.3 Zinkbilanz | 86 |

4 Diskussion 91
4.1 Biologische Bedeutung des Zinks 91
4.2 Theoretisches Dilutionsmodell und in-vitro-Untersuchungen 96
4.3 Änderungen des Blutvolumens in der HNO-Gruppe 106
4.4 Plasmazinkspiegel der beiden Untersuchungsgruppen 114
4.5 Renale Behandlung von Zink und Zinkbilanz 121
4.6 Plasmakalium, Plasmanatrium und Plasmaosmolalität in beiden Gruppen 127
4.7 Wasserdiurese unter Narkose und Operation 135

5 Zusammenfassung 139

6 Klinische Nutzanwendung 143

Literatur 144

## I Einleitung

Zink ist als Spurenelement im menschlichen Körper in einer Gesamtmenge von 0,8-3 g enthalten. In seiner täglichen Nahrung nimmt der Mensch durchschnittlich 8 bis 15 mg Zink auf (35). Im Blut befinden sich nur 1 bis 2% des Gesamtzinks (4). Davon sind allein in den Erythrozyten 75% als Bestandteil der Carboanhydrase fixiert. Weitere 22% des mit dem Blut zirkulierenden Zinks sind an Albumin und Globulin gebunden. Die Normalkonzentration im Plasma beträgt 80-100 µg/100 ml (16, 22, 23, 28, 30, 40). Im Vergleich zu den übrigen Organen finden sich relativ hohe Konzentrationen in Leber, Lunge, Prostata, Epididymis, Testes, Ovarien, in den Zähnen, in Iris und Retina des Auges und in den Inselzellen des Pankreas (32). Ähnlich wie Eisen und Kupfer besitzt Zink als zweiwertiges Übergangsmetall die Fähigkeit zur Bildung fester koordinativer Bindungen mit Ligandenatomen wie Schwefel und Stickstoff, welche sich häufig in Proteinen und ihren Bausteinen, den Aminosäuren, finden. Daher ist in vielen Proteinen und Enzymen das Zinkion fest eingebaut und für deren biologische Funktion von essentieller Bedeutung. Zum einen bestimmt es über koordinative Bindungen die räumliche Anordnung der Untereinheiten des Enzyms zueinander (Quartärstruktur), wie sie für einen Ablauf der enzymvermittelten Reaktion vonnöten ist, zum anderen kann Zink direkt als Katalysator in die Enzymreaktion eingreifen (32).

So ist eine Reihe von wichtigen Enzymen (und damit Stoffwechselwegen) bekannt, die ohne Zink in ihrer vorhandenen biologischen Form nicht existieren könnten bzw. nicht funktionsfähig wären. Zink ist Bestandteil der

alkalischen Phosphatase, der Alkohol-Dehydrogenase, der Pankreas-Carboxypeptidase, desweiteren von Enzymen des Kohlehydrat-Stoffwechsels (z.B. Laktat-Dehydrogenase), des Protein-Stoffwechsels (Glutamat-Dehydrogenase) und des Säure-Basen-Haushalts (Carboanhydrase) (66, 73). Es ist auch am gemeinsamen Abbau von Kohlehydraten, Fettsäuren, Aminosäuren und den damit verbundenen energieliefernden Redoxreaktionen im Rahmen des Citratcyclus (als Bestandteil der Malat-Dehydrogenase) beteiligt. Auch Enzyme wie Enolase, Arginase und verschiedene Peptidasen werden von Zink aktiviert. Zink ist weiterhin an der Bildung der Speicherform des Insulins in den beta-Zellen des endokrinen Pankreas beteiligt (32).

Neuere Untersuchungen lassen eine Abhängigkeit der Synthese und der strukturellen Integrität von RNS und DNS von Zink als wahrscheinlich erscheinen (56). Damit käme dem Zink eine bedeutende Rolle in der Proteinbiosynthese zu. Man vermutet hier Zusammenhänge mit der hinlänglich bekannten Eigenschaft des Zinks, die Wundheilung positiv zu beeeinflussen. Aus Tierversuchen und aus Untersuchungen am Menschen ist bekannt, daß eine länger dauernde Zinksubstitution auch ohne bestehenden Zinkmangel einen positiven Effekt auf die Wundheilung besitzt, wobei dies möglicherweise durch eine Steigerung der RNS- und Proteinbiosynthese bedingt ist (53). Damit liegt es auch nahe, an einen Einfluß des Zinks auf reparative Vorgänge bei anderen pathologischen Zuständen zu denken. Für eine mögliche Beteiligung an der Proteinbiosynthese sprechen auch die Folgeerscheinungen eines chronischen Zinkmangels wie z.B. Wachstumsstörungen, Haarausfall und Infertilität (31, 32).

Bei verschiedenen chronischen Krankheiten wie Leberzirrhose, perniziöse Anämie, Lymphom und chronisch lymphatischer Leukämie zeigt sich eine signifikante Erniedrigung des Plasmazinkspiegels gegenüber der Norm (59). Aber auch bei akuten Gewebstraumen wurde ein rascher signifikanter Abfall des Plasmazinkspiegels unabhängig von der Art des Traumas beobachtet (40). Bei Untersuchungen des Plasmazinkspiegels 24 Stunden nach Operation wurde eine positive Korrelation des Zinkabfalls im Plasma mit dem Ausmaß des Gewebstraumas während der Operation gefunden, wobei gleichzeitig die renale Zinkexkretion anstieg (67). Andererseits zeigt sich nach Operation eine erhöhte Aufnahme von radioaktiv markiertem Zink im Bereich der Operationswunde, welche einhergeht mit einer Erhöhung der Zinkkonzentration in diesen Geweben (39). Dieser Vorgang entspräche einer Mobilisation des Zinks in Richtung des traumatisierten Gewebes zur Förderung der reparativen Vorgänge bei der Wundheilung.
Darüber hinaus zeigt sich ein Abfall des Plasmazinkspiegels ganz allgemein bei akuten bakteriellen oder viralen Infekten und bei einer Vielzahl von mit starkem Streß einhergehenden Situationen. Im Einklang damit wurde in Tierexperimenten versucht, eine Regulation des Plasmazinkspiegels durch den streßinduzierten Regelkreismechanismus zwischen Hypophyse (ACTH) und der Nebennierenrinde ("Streßhormone") dahingehend nachzuweisen, daß eine Streß-Situation über diesen Mechanismus einen Abfall des Plasmazinks auslöst (16). Außerdem wurde bei der Ratte unmittelbar nach Applikation von bakteriellem Endotoxin die Freisetzung einer Substanz aus polymorphkernigen Leukozyten beobachtet, eines dem "endogenen pyrogenen Faktor" ähnlichen Stoffs (="leukocytic endogenous mediator", =LEM), der in der Lage ist, den Plasmazinkspiegel zu senken (50, 51).

Die bisherigen Beobachtungen der bereits erwähnten, besonders deutlichen, Abnahmen des Plasmazinkspiegels in der postoperativen Phase lassen nun nicht entscheiden, ob dieser Abfall durch die intra- und postoperative Streß-Situation im weiteren Sinne ausgelöst wird, wie sie unter der Bedingung eines operativen Eingriffs und während Narkose auftritt, oder ob der Abfall des Plasmazinkspiegels im engeren Sinne durch die Gewebszerstörung während der Operation ausgelöst werden könnte. Eine Unterscheidung eines möglichen Effekts der Narkose per se von einem Effekt der Operation mit Gewebstrauma war bislang nicht möglich, könnte aber wichtige Hinweise zur Klärung der Ursachen der postoperativen Hypozinkaemie erbringen. Hierzu ist es unumgänglich, die Frage der Bedingungen und des zeitlichen Verlaufs des Zinkabfalls während Narkose und Operation zu klären. Wir haben daher an zwei Gruppen von Patienten den Verlauf des Plasmazinkspiegels unter Narkose und Operation und in der frühen postoperativen Phase beobachtet. Dabei mußte sich eine Gruppe großen abdominalchirurgischen Eingriffen mit einem nennenswerten Blutverlust und der entsprechenden Infusionstherapie unterziehen, während die andere Gruppe unter Mittelohroperationen, also bei minimalem Operationstrauma und praktisch ohne Blutverlust und ohne Infusionstherapie beobachtet wurde.

Wie bereits erwähnt, ist der ganz überwiegende Teil des im Plasma vorhandenen Zinks mehr oder weniger fest an Plasmaproteine gebunden. Der ultrafiltrierbare Anteil liegt zwischen 2 und 8% (25). Gemessene Veränderungen des Plasmazinkspiegels werden daher mit großer Wahrscheinlichkeit von Änderungen der Plasmaproteinkonzentration abhängen, mit denen unter Narkose und Operation aufgrund der Infusion von künstlichen

Kolloiden sowie Kohlenhydrat- und Vollelektrolytlösungen und aufgrund der chirurgischen Blutung in bedeutendem Maße gerechnet werden muß. Darüber hinaus besteht unter Narkose und Operation auch bevorzugt die Möglichkeit von Verschiebungen der Plasmaproteine zwischen intravasalem Raum und Interstitium aufgrund geänderter kapillärer Filtration und/oder geändertem Lymphtransport (64, 65). Aufgrund dieser Abhängigkeit des Plasmazinkspiegels von der Plasmaproteinkonzentration mußten wir uns in der vorliegenden Arbeit auch ausführlich mit den Gesetzmäßigkeiten der Plasmaproteinveränderungen unter den Bedingungen des isotonen Haemodilution mit Vollelektrolytlösungen beschäftigen, die an einem in-vitro-Modell untersucht wurden.

Zur Frage der Beeinflussung des Plasmazinkspiegels ist natürlich auch die renale Zinkexkretion von Bedeutung, und wir haben in der abdominalchirurgischen Gruppe Zinkspiegel im Urin und damit Zinkclearance und Zinkexkretion in einzelnen Meßperioden untersucht. Dabei sollte versucht werden, Abhängigkeiten der renalen Zinkausscheidung vom Harnvolumen und von der osmolaren Clearance zu prüfen. Schließlich wurden in dieser Gruppe auch Zinkbilanzen erstellt.

## 2 Material und Methode

### 2.1 Große bauchchirurgische Eingriffe

#### 2.1.1 Narkose

15 Patienten beiderlei Geschlechts, die von Oktober 1978 bis März 1979 im Klinikum Großhadern der Universität München zur Behandlung kamen, wurden bei abdominalchirurgischen Eingriffen beobachtet. Diese Gruppe wird im Folgenden als "Abdominalgruppe" bezeichnet. Die Beobachtung wurde noch zwei Stunden nach Operationsende im Aufwachraum fortgesetzt. Die Prämedikation bestand im Regelfall aus 0,5 mg Atropin und 1,5 ml Thalamonal. Die Narkosen wurden nach dem Prinzip der Neuroleptanalgesie (NLA) in der derzeit bei uns üblichen Form durchgeführt. Die Einleitung erfolgte mit dem kurzwirkenden Thiobarbiturat Thiopental nach Wirkung, die Relaxation mit Pancuronium. Fentanyl und Dehydrobenzperidol (DHB) wurden in üblicher Weise unter Berücksichtigung der Kreislaufverhältnisse in fraktionierten Dosen appliziert. Die Intubation erfolgte orotracheal, die Beatmung während der Operation wurde mittels eines Lachgas-Sauerstoff-Gemischs mit einem inspiratorischen Sauerstoffgehalt von mindestens 35% durchgeführt. Bei Bedarf, d.h. bei zu hohem Anstieg des Blutdrucks trotz reichlicher Fentanylgabe, setzten wir dem Beatmungsgemisch Halothan in einer inspiratorischen Konzentration von 0,2-0,6 Volumenprozent zu. Nachrelaxationen erfolgten nach Bedarf. Unmittelbar nach Narkoseeinleitung wurde zum Zweck der blutigen Druck-

messung und zur Überwachung der arteriellen Blutgase eine Verweilkanüle in die Arteria radialis eingelegt. Zur Überwachung des zentralvenösen Drucks wurde über die rechte Vena subclavia ein zentralvenöser Katheter vorgeschoben. Außerdem wurde zur Messung der Körpertemperatur eine rektale Temperatursonde eingebracht und zur Überwachung der Nierenfunktion ein Blasenkatheter gelegt. Bei Narkoseausleitung wurde die Relaxation mit Atropin und Mestinon antagonisiert. War eine Antagonisierung des Fentanyls nötig, so wurde diese mit dem Morphinantagonisten Naloxon durchgeführt. Im Aufwachraum erhielten die Patienten eine Sauerstoffmaske und eine Wärmedecke. Die blutige arterielle Druckmessung wurde fortgeführt.

2.1.2 Infusionsregime

Bereits am wachen Patienten begannen wir mit der Infusion einer Vollelektrolytlösung.Dabei kam immer die Präparation ein und derselben Firma mit folgender Zusammensetzung zur Anwendung: Natrium 140 mmol/l, Kalium 5 mmol/l, Calcium 2,5 mmol/l, Magnesium 1,5 mmol/l und Chlorid 153 mmol/l (Osmolalität 274 mosmol/kg). Da es oft bereits bei Narkoseeinleitung als Ausdruck einer Hypovolämie zum Abfall des arteriellen Blutdrucks, bedingt durch mäßige vasodilatorische Wirkung der NLA kommt, wurde regelmäßig schon vor Hautschnitt mit einer Kolloidzufuhr begonnen. Dabei wurde ausschließlich 6%iges Dextran mit einem mittleren Molekulargewicht von 60000 verwendet (Natriumgehalt 150 mmol/l).

Als Ersatz der bei eröffnetem Abdomen auftretenden Perspiratio insensibilis aus dem Peritoneum wurde nach Operationsbeginn 5%ige Glukoselösung in einer mittleren Dosierung von 4,5 ml pro Kilogramm Körpergewicht und Operationsstunde infundiert. Nur bei 2 Patienten waren wir durch den starken intraoperativen Blutverlust und dem damit verbundenen Abfall des Hämoglobins genötigt, Bluttransfusionen durchzuführen. Dabei erhielt ein Patient 4 Konserven, ein weiterer 3. Die Gabe von Vollelektrolytlösungen setzten wir über die gesamte Operationszeit fort. Dabei waren wir bestrebt, die Natriumzufuhr während der Narkose und Operation auf 1,5 mmol pro Kilogramm Körpergewicht und Narkosestunde einzustellen. Bei intraoperativen Herzrhythmusstörungen, die auf eine Hypokaliämie bezogen werden mußten, wurden 20-40 mmol Kalium als 1 molares KCl appliziert. Im Aufwachraum erhielten 5 Patienten im Mittel 200 ml einer 5%igen Albuminlösung, im übrigen wurde die Natriumzufuhr über die Gabe von Vollelektrolytlösung auf die Hälfte der Zufuhr im Operationssaal reduziert und ebenso die Zufuhr von 5%iger Glukoselösung.

### 2.1.3 Probenentnahmen und Messungen

Unmittelbar vor Infusions- und Narkosebeginn wurde am wachen Patienten eine Blutprobe zur Bestimmung der Kontrollwerte entnommen. Weitere Blutentnahmen erfolgten unmittelbar vor Hautschnitt, danach wurden jeweils in der Mitte der 1. bis 3. Operationsstunde weitere Proben gewonnen. In der postoperativen Phase wurden

im Aufwachraum wiederum in der Mitte der zwei ersten Beobachtungsstunden weitere Proben entnommen. Nach Katheterisierung der Blase unmittelbar nach Narkoseeinleitung wurde eine Probe des Blasenurins gewonnen und der Rest des Blasenurins dann verworfen. Die Urinsammelperioden umfaßten zunächst die Zeit von Narkosebeginn bis Hautschnitt, dann jeweils eine Operationsstunde und getrennt die beiden ersten Stunden im Aufwachraum. Die Harnvolumina der einzelnen Sammelperioden wurden mit Meßgläsern bestimmt und Urinproben entnommen.

Wir bestimmten im Blut die Haemoglobinkonzentration (Cyanhämoglobinmethode) sowie pH, $pCO_2$ und $pO_2$ (Gascheck Technicon) mit Kalkulation des ECF-Base-excess aus dem Siggaard-Andersen-Nomogramm (68). Im Plasma wurden gemessen: Natrium- und Kaliumkonzentration (Flammenphotometer), Osmolalität (Gefrierpunktserniedrigung) und die Zinkkonzentration (Atomabsorptionsspektralphotometer Perkin-Elmer). Im Urin wurden gemessen: Natrium- und Kaliumkonzentration, Osmolalität und Zinkkonzentration (wie oben). Berechnet wurden: U/P-Zink, renale Zink-Clearance, renale Zinkexkretion, Natrium- und Kaliumexkretion im Urin, U/P-osmol und osmolare Clearance nach den Standardformeln.

2.1.4 Bilanzen

Bilanzen für Natrium, Kalium und Zink wurden getrennt für Narkosezeit und die zweistündige Periode im Aufwachraum als Differenzen von Ein-

fuhr und Ausfuhr ermittelt. Die Einfuhr errechnete sich aus dem Volumen und den Konzentrationen von Natrium, Kalium und Zink in den Infusionslösungen (Vollelektrolytlösung und 6%ige Dextranlösung, s. oben). Die Konzentrationen für 5%ige Albuminlösung und Vollblutkonserven wurden aus einer früheren Mitteilung unserer Arbeitsgruppe übernommen (21) (Albuminlösung: Natrium 90 mmol/l, Kalium 1,2 mmol/l, Vollblut: Hämatokrit 40 Vol%, Natrium im Plasma 150 mmol/l, Kalium im Plasma 15 mmol/l. Die Zinkkonzentrationen der Infusionslösungen werden unter Ergebnisse mitgeteilt. Die Ausfuhr errechnete sich aus Verlust im Urin und im Plasmaanteil des geschätzten Blutverlusts. Blutverluste nach außen wurden nur während der Operation beobachtet. Wegen der Ungenauigkeit der Blutverlustschätzung wurde das verlorene Blut vereinfacht für alle Patienten mit einem mittleren Hämatokrit von 33% (Mittelwerte der 1. bis 3. Operationsstunde), einer Plasma-Natrium-Konzentration von 139 mmol/l und einer mittleren Plasma-Kalium-Konzentration von 3,9 mmol/l angesetzt. Ebenso wurde mit der mittleren Zinkkonzentration im verlorenen Plasma verfahren. Den Natriumverlust berechneten wir nach der Formel:

$$\text{Natrium } [\text{mmol}] = \text{Serum-Natrium}_m \times \text{BVerl} \times (1-\text{HK}_m),$$

wobei $\text{Serum-Natrium}_m$ gleich mittlere Serumnatriumkonzentration während der Operationszeit, BVerl gleich geschätzter Blutverlust und $\text{HK}_m$ gleich mittlerer Hämatokrit während der Operationszeit ist. So gingen in die Bilanz lediglich der Natrium-, Kalium- und Zinkgehalt der zuge-

führten und verlorenen Erythrozyten nicht ein. Da die Magensonde immer nur unbedeutende Mengen förderte, wurde auf eine Bilanzierung des Magensafts verzichtet.

## 2.2 Mittelohreingriffe

Die zweite Gruppe, die im Folgenden als "HNO-Gruppe" bezeichnet wird, bestand aus 16 Patienten beiderlei Geschlechts, die sich von Januar bis April 1979 im Klinikum Großhadern einer Mittelohroperation unterziehen mußten. Wir bezweckten mit der Wahl dieser Gruppe in erster Linie, Störungen durch nennenswerte Blutverluste und große Infusionsmengen oder durch eine nennenswerte Gewebstraumatisierung auszuschalten. Bei diesen mikrochirurgischen, relativ zeitaufwendigen Eingriffen, die eine Rekonstruktion der knöchernen Schalleitung des Mittelohrs bezwecken, ergeben sich während einer etwa 3 Stunden dauernden Operation lediglich Blutverluste von durchschnittlich 20-30 ml. Die Zerstörung von Gewebe ist bei diesen Operationen naturgemäß minimal, und eine Infusionstherapie wird nicht erforderlich, weshalb sie in den beschriebenen Untersuchungen auch nicht durchgeführt wurde. Die Narkosen dieser Gruppe wurden nach der üblichen Prämedikation in der oben beschriebenen Form der Neuroleptanalgesie durchgeführt. Infusionen wurden aus den oben genannten Gründen nicht angewendet. Die Blutentnahmen wurden bis zum Hautschnitt wie bei der Abdominalgruppe durchgeführt, also Abnahme eines Wachwerts als Kontrollprobe, dann Entnahme der nächsten Blutprobe unmittelbar vor Hautschnitt. Im Folgenden wurden die Abstände zwischen den Proben im Vergleich zur Abdominalgruppe verkürzt. Sie erfolgten hier 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Hautschnitt. Weitere Entnahmen wurden unmittelbar anschliessend im Aufwachraum durchgeführt, und zwar jeweils

30, 60, 90 und 120 Minuten nach dem Ende der Narkose. Ebenfalls wurden wie oben beschrieben mit jeder Abnahme die arteriellen Blutgase bestimmt. Da bei dieser Gruppe ein Blasenkatheter zur Durchführung der Narkose nicht indiziert war, mußte auf die Entnahme von Urinproben verzichtet werden. Zusätzlich zu den in der Abdominalgruppe bestimmten Parametern wurde bei den HNO-Patienten Hämatokrit und Plasmaproteinkonzentration (Biuretmethode) gemessen. Die mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration errechnete sich nach der Formel:

$$MCHC = \frac{Hb \times 100}{HK} \left[g/100\ ml\right]$$

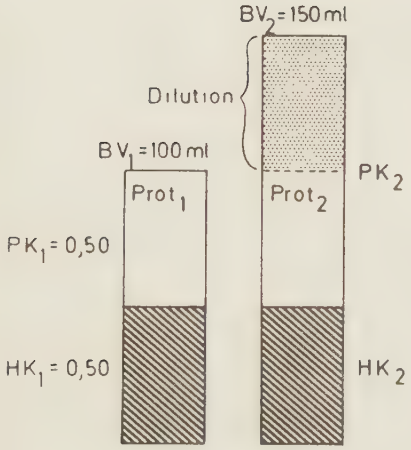
2.3 Theoretisches Dilutionsmodell und in-vitro-Untersuchungen

Die Grundlage der folgenden Betrachtungen ist die isotone Haemodilution, das heißt, eine Erhöhung des Blutvolumens durch Zugabe einer plasmaisotonen, aber kolloidfreien Elektrolytlösung, wie sie z.B. eine 0,9%ige Kochsalzlösung darstellt. Unter dieser isotonen Erweiterung des Blutvolumens erfolgt, unter Ausschaltung aller Störfaktoren, eine streng gesetzmäßige Erniedrigung der Haemoglobinkonzentration, des Haematokrits und der Plasmaproteinkonzentration. Dabei muß die Erfüllung zweier Bedingungen vorausgesetzt werden, nämlich

a) das Erythrozytenvolumen bleibt bei der isotonen Verdünnung konstant und
b) die Proteinmenge im Plasma bleibt bei der (proteinfreien) Dilution unverändert.

Diese beiden Bedingungen kommen in den in Abb. 1 mit I und II gekennzeichneten Formeln zum Ausdruck, die nach Belieben umgeformt werden können.

Abbildung 1:
Gleichzeitige theoretische Veränderung des Hämatokrits und der Plasmaproteinkonzentration bei isotoner Hämodilution mit einer proteinfreien Vollelektrolytlösung. BV = Blutvolumen, Prot = Plasmaproteinkonzentration, Pk = Plasmakrit.




$$I.\quad HK_1 \times BV_1 = HK_2 \times BV_2$$

$$HK_2 = \frac{HK_1 \times BV_1}{BV_2} = 0{,}333$$

$$\frac{HK_2}{HK_1} = \frac{BV_1}{BV_2} = \frac{100}{150} = 66{,}7\ \%$$

$$II.\quad Prot_2 \times PK_2 \times BV_2 = Prot_1 \times PK_1 \times BV_1$$

$$\frac{Prot_2}{Prot_1} = \frac{PK_1 \times BV_1}{PK_2 \times BV_2} = 50\ \%$$

Dabei bedeuten "$Hk_1$ und $Hk_2$" Hämatokrit vor und nach Dilution, "$BV_1$ und $BV_2$" Blutentnahmen vor und nach Dilution, "$Pk_1$ und $Pk_2$" Plasmakrit vor und nach Dilution und "$Prot_1$ und $Prot_2$" Plasmaproteinkonzentration vor und nach Dilution. Es ist ersichtlich daß in dem dargestellten Beispiel der Dilution von 100 ml Vollblut mit einem Hämatokrit von 50 Vol% mit 50 ml einer isotonen Elektrolytlösung der Hämatokrit auf 2/3 des Ausgangswerts abfällt, während die Plasmaproteinkonzentration auf die Hälfte des Ausgangswerts erniedrigt wird. Wird die Modifikation der Formel II umgeformt nach:

$$Prot_2 = \frac{Prot_1 \times Pk_1 \times Bv_1}{Pk_2 \times Bv_2}$$

und wird $Pk_1 = 1-Hk_1$ und $Pk_2 = 1-Hk_2$ gesetzt, so ergibt sich:

$$Prot_2 = \frac{Prot_1 \times (1-Hk_1) \times Bv_1}{(1-Hk_2) \times Bv_2}$$

In dieser Formel kann $Hk_2$ ersetzt werden entsprechend der in Abb. 1 angegebenen ersten Modifikation der Formel I, und es ergibt sich schließlich:

$$Prot_2 = \frac{Prot_1 \times (1-Hk_1) \times Bv_1}{Bv_2 - (Hk_1 \times Bv_1)} \qquad \text{(III)}.$$

Aus dieser Formel geht hervor, daß die Proteinkonzentration, die aus der isotonen Dilution resultiert, nicht nur von der Ausgangsplasmaproteinkonzentration, dem Ausgangsblutvolumen und dem Maß der Dilution ($Bv_2$) abhängig ist, sondern auch vom Ausgangshämatokrit. Dieser Tatbestand mag überraschend sein, und wird unter "Ergebnisse" weiter verdeutlicht. Weiterhin geht aus der letzten Formel hervor, daß die Endprotein-

konzentration in Prozent bei bekannter Dilution unter ausschließlicher Zugrundelegung des Ausgangshämatokrits berechnet werden kann, da "$Prot_1$" und "$Bv_1$" zu 100% gesetzt werden dürfen.

Um diese theoretischen Gesetzmäßigkeiten der isotonen Hämodilution nachzuvollziehen, haben wir in-vitro-Untersuchungen durchgeführt, um Störfaktoren und Fehlermöglichkeiten auf ein Minimum zu reduzieren. Dabei wurde von 25 Probanden jeweils eine ausreichende Blutmenge gewonnen, wobei je 5 Probanden pro Tag untersucht wurden. Die Dilution des Vollbluts und die Messungen erfolgten unmittelbar nach Entnahme. In einem Glasröhrchen wurden zu je 5 ml Vollblut bestimmte Volumina isotoner Kochsalzlösung zugesetzt, so daß folgende Verdünnungsreihe entstand:

5 ml Blut + 0,5 ml NaCl = Blutvolumen 110%
5 ml Blut + 1,0 ml NaCl = Blutvolumen 120%
5 ml Blut + 1,5 ml NaCl = Blutvolumen 130%
5 ml Blut + 2,0 ml NaCl = Blutvolumen 140%
5 ml Blut + 2,5 ml NaCl = Blutvolumen 150%.

5 ml des unverdünnten Blutes wurden als Kontrollwert mit dem Blutvolumen 100% in die Messungen einbezogen. Gemessen wurden Hämoglobinkonzentration, Hämatokrit, Plasmaproteinkonzentration, Plasmaosmolalität und Plasmazinkspiegel (wie oben).

## 2.4 Statistik

Statistisch wurde die Abdominalgruppe mit der HNO-Gruppe unter Verwendung des t-Tests für unverbundene Stichproben verglichen. Dabei gingen in die Rechnung die entsprechenden Parameter zu den sich jeweils ent-

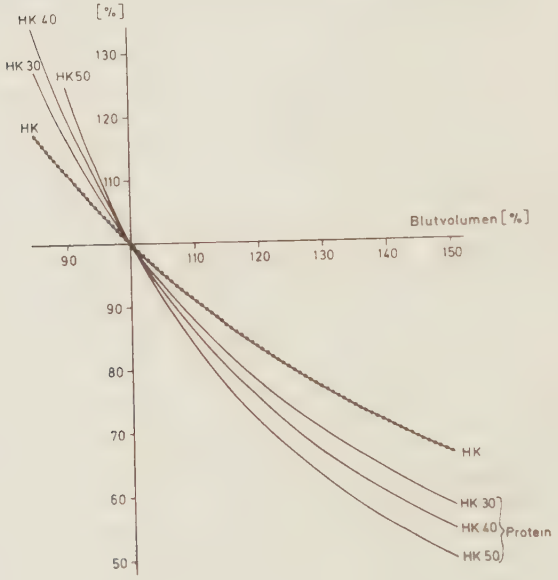
sprechenden Zeiten ein. Statistische Vergleiche innerhalb der jeweiligen Gruppen wurden mit dem t-Test für verbundene Stichproben durchgeführt. Die obere Grenze des Signifikanzniveaus wurde auf $2p \leqq 0{,}05$ festgesetzt.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Theoretisches Dilutionsmodell und in-vitro-Untersuchungen

Abbildung 2 zeigt die Ergebnisse des nach den angegebenen Formeln berechneten theoretischen Modells der isotonen Hämodilution (und Hämokonzentration). Es ist ersichtlich, daß mit zunehmender Verdünnung des Blutes bei idealer Isotonie und Ausschaltung aller anderen Störfaktoren die Plasmaproteinkonzentration gegenüber der Veränderung des Hämatokrits überproportional abfällt.

Abbildung 2:
Theoretischer Verlauf des Hämatokrits in Abhängigkeit von einer Veränderung des Blutvolumens durch isotone Hämodilution bzw. -konzentration und dabei erfolgende Veränderung der Plasmaproteinkonzentration in Abhängigkeit vom Ausgangshämatokrit. Alle Werte sind in Prozent vom Ausgangswert berechnet.



Die prozentuale Abnahme des Hämatokrits ist vom Ausgangshämatokrit unabhängig und wird nur vom Dilutionsgrad determiniert, so daß sich für alle denkbaren Hämatokritwerte eine einzige Kennlinie ergibt (s. Formel I in Abb. 1). Dagegen ist die prozentuale Abnahme der Plasmaproteinkonzentration stark hämatokritabhängig, das heißt, je höher der Ausgangshämatokrit, umso stärker ist bei gleicher Dilution die relative Abnahme der Plasmaproteinkonzentration und umgekehrt.Wie die Abbildung 2 ebenso erkennen läßt, verlangt das theoretische Modell, daß unter den Bedingungen der isotonen Hämokonzentration, das heißt, bei Verlust isotoner und proteinfreier Flüssigkeit aus dem Vollblut, die Plasmaproteinkonzentration gegenüber dem Hämatokrit überproportional rasch ansteigt.

Abbildung 3:
Isotone Hämodilution in vitro:
Vorausberechneter prozentualer Verlauf (SOLL) des Hämatokrits bzw. der Plasmaproteinkonzentration im Vergleich zum gemessenen Verlauf (IST) beider Parameter. Berechnung der Signifikanzen zwischen IST- und SOLL-Werten mit dem gepaarten t-Test, angegeben als 2p.

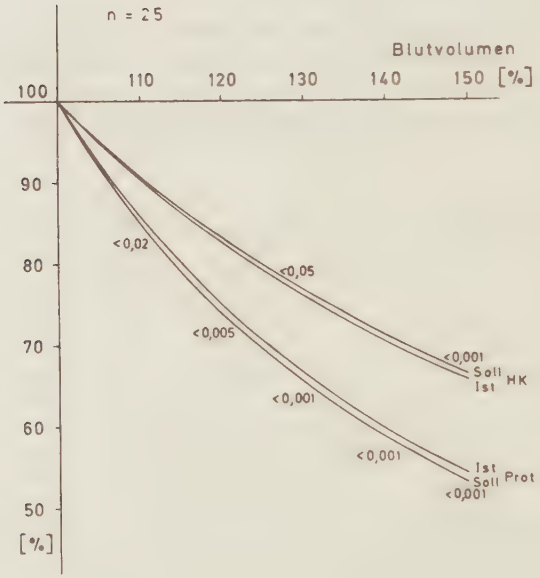


Abbildung 3 zeigt Ergebnisse der in-vitro-Untersuchungen, die das theoretisch berechnete Modell für den Fall der Dilution bestätigen sollten. Die Berechnungen der SOLL-Proteinkonzentration ($Prot_2$) nach Dilution erfolgten nach der unter Methodik angegebenen Formel III, also ohne Berücksichtigung des nach Dilution tatsächlich gemessenen Hämatokritwerts ($Hk_2$). Obwohl bei den 25 untersuchten Probanden die Ausgangshämatokritwerte beträchtlich schwankten, der höchste Wert lag bei 49,der niedrigste bei 36,5 Vol%, resultiert im Gegensatz zu Abbildung 2 statt der Schar von Kennlinien für den prozentualen Abfall der Proteinkonzentration in Abbildung 3 nur je eine Linie für die mittlere IST- und SOLL-Proteinkonzentration, die sich natürlich auf den mittleren Ausgangshämatokrit aller untersuchten Proben von rund 42,5 Vol% (Tabelle 1 oben) beziehen muß. Würde man den Abfall der Plasmaproteinkonzentration im Verhältnis zum Hämatokritabfall für das Blut einzelner Probanden mit deutlich unterschiedlichem Ausgangshämatokrit wie in Abb. 1 darstellen, so ergäbe sich natürlich auch eine entsprechende Kurvenschar.

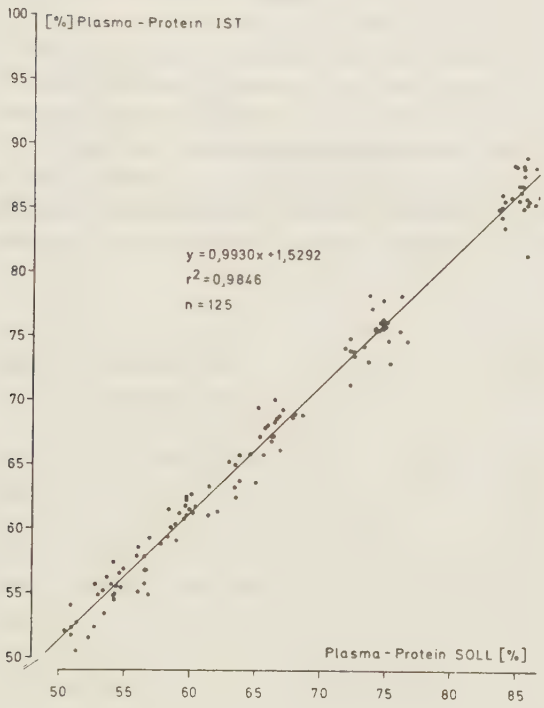
Setzt man, wie in Abb. 4 geschehen, den nach dem theoretischen Modell vorhergesagten Prozentwert der Plasmaproteinkonzentration für jedes einzelne Probandenblut und jeden Dilutionsgrad (Sollwert nach Formel III,=x) zum tatsächlich gemessenen Prozentwert der Plasmaproteinkonzentration (Istwert,=y), bezogen auf den Wert im Nativblut, zueinander in Beziehung und berechnet man die

lineare Regression, so ergibt sich die Funktion $y = 0{,}9930\ x + 1{,}5292$, $r = 0{,}9846$, $n = 125$. Das bedeutet, daß vorhergesagter Sollwert und tatsächlich gemessener Istwert in hervorragender Übereinstimmung miteinander stehen, und daß im Extremfall der Istwert um $\pm$ 3% vom Sollwert abweichen kann.

Abbildung 4:

Isotone Hämodilution in vitro:

Beziehung zwischen vorausberechneten (theoretischen) SOLL-Werten und gemessenen IST-Werten der Plasmaproteinkonzentration im Verlauf der isotonen Hämodilution in Prozent vom Ausgangswert: Lineare Regression und Korrelation.



Geht man nun zu Abbildung 3 zurück, so stellt man aber doch fest, daß sich eine kleine, gerichtete und in allen Dilutionsgraden signifikante Abweichung des Istwerts vom Sollwert der Plasmaproteinkonzentration erkennen läßt. Die Istwerte lagen bei allen Dilutionsgraden im Mittel um etwa 1% höher als die Sollwerte. Dieser Unterschied war schon bei einer Erhöhung des Blutvolumens auf 110% praktisch ebenso ausgeprägt wie bei einer Blutvolumenerhöhung auf 150%. Diese kleine, gerichtete Abweichung spricht in keiner Weise gegen die Richtigkeit des berechneten Modells von Abb. 2 und scheint ihre Ursachen in den spezifischen Bedingungen der Verdünnung von Vollblut in vitro zu haben. Hierauf soll später noch genauer eingegangen werden (siehe Absatz 4.2). Weiterhin ist aus Abb. 3 erkennbar, daß auch zwischen aufgrund theoretischer Überlegungen vorausgesagtem Hämatokritabfall und dem tatsächlich gemessenen eine kleine, gerichtete Abweichung bestand. Dabei lagen die tatsächlich gemessenen Hämatokritwerte im Mittel um etwa 1% unter den vorausgesagten, wobei die Abweichung mit zunehmendem Dilutionsgrad relativ rascher zunahm als bei der Plasmaproteinkonzentration. Bei einer Blutvolumenerhöhung auf 130 und 150% waren die Abweichungen statistisch sicher. Auch ihre möglichen Ursachen sollen später näher untersucht werden. An dieser Stelle sei nur noch festgestellt, daß die Abweichung des Istwerts vom Sollwert des Hämatokrits die Berechnung des Sollwerts der zugehörigen Plasmaproteinkonzentration nicht beeinflußt haben kann,

da, wie oben dargelegt, der tatsächlich gemessene $Hk_2$ in die Berechnung des letzteren nicht einging (Formel III). Setzt man Sollwert (x) und Istwert (y) des Hämatokrits zueinander in Beziehung (wie in Abb. 4) und berechnet man die lineare Regression, so ergibt sich die Beziehung : $y = 1{,}0272\ x - 2{,}8192$, $r = 0{,}9596$, $n = 125$. Das bedeutet, daß trotz des relativ rohen Verfahrens der Hämatokritbestimmung auch hier im Einzelfall die Übereinstimmung zwischen vorausgesagtem und tatsächlich gemessenem Wert ausgezeichnet war.

Die Tabellen 1 und 2 zeigen die Veränderungen der Hämoglobinkonzentration, des Hämatokrits, der mittleren korpuskulären Hämoglobinkonzentration (MCHC), sowie der Plasmaproteinkonzentration, des Plasmazinkspiegels und der Plasmaosmolalität als Mittelwerte der 25 Untersuchungen mit zunehmender isotoner Hämodilution.

Tabelle 1:

In-vitro-Untersuchungen mit isotoner Hämodilution. Veränderungen von Hämoglobinkonzentration, Hämatokrit und MCHC mit zunehmender Verdünnung von Vollblut (Blutvolumen 110-150%). Statistische Berechnungen bei MCHC bedeuten Abweichungen von Mittelwert der Nativproben (gepaarter t-Test). Die Abfälle im Hb und Hk sind sämtlich hochsignifikant ($2p < 0{,}001$)
$\bar{x}$ bedeutet das arithmetische Mittel aller Meßwerte,
s bedeutet die zugehörige Standardabweichung.

| n = 25 | | Hb [g/100 ml] | Hk [Vol%] | MCHC [g/100 ml] |
|---|---|---|---|---|
| Nativ | $\bar{x}$ | 13,69 | 42,47 | 32,21 |
| | $\pm s$ | 1,57 | 3,98 | 1,69 |
| 110% | $\bar{x}$ | 12,37 | 38,50 | 32,08 |
| | $\pm s$ | 1,49 | 3,62 | 1,74 |
| | | | | n.s. |
| 120% | $\bar{x}$ | 11,36 | 35,04 | 32,41 |
| | $\pm s$ | 1,37 | 3,27 | 2,19 |
| | | | | n.s. |
| 130% | $\bar{x}$ | 10,38 | 32,36 | 32,04 |
| | $\pm$ | 1,27 | 3,02 | 1,99 |
| | | | | n.s. |
| 140% | $\bar{x}$ | 9,61 | 30,18 | 31,80 |
| | $\pm s$ | 1,19 | 2,74 | 2,17 |
| | | | | $< 0{,}05$ |
| 150% | $\bar{x}$ | 8,86 | 27,74 | 31,88 |
| | $\pm s$ | 1,12 | 2,60 | 2,11 |
| | | | | n.s. |

Tabelle 2:

In-vitro-Untersuchungen mit isotoner Hämodilution. Veränderungen der Plasmaproteinkonzentration, des Plasmazinkspiegels und der Plasmaosmolalität. Signifikanzen sind gegen die Mittelwerte der Nativproben berechnet. Die Veränderungen in der Plasmaproteinkonzentration und im Plasmazinkspiegel sind sämtlich hochsignifikant ($2p < 0{,}001$).

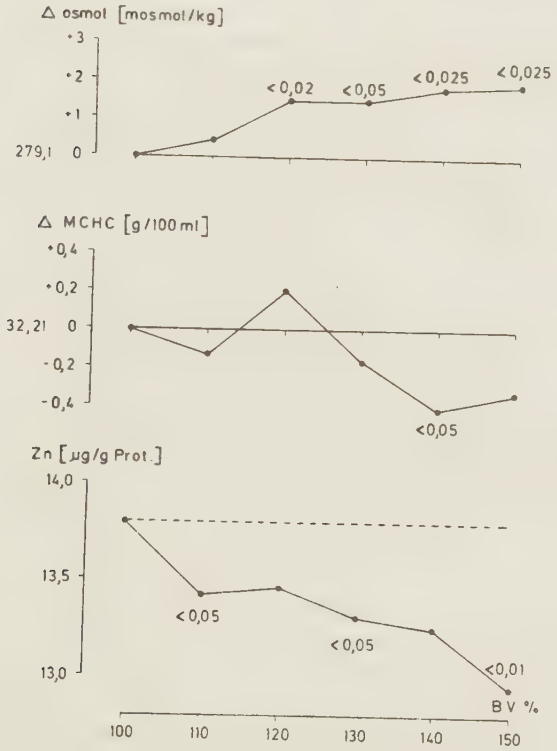
| n = 25 | | Plasmaproteinkonzentration [g/100 ml] | Plasmazinkkonzentration [µg/100 ml] | P osmol [mosmol/kg] |
|---|---|---|---|---|
| Nativ | $\bar{x}$ | 6,50 | 89,91 | 279,13 |
| | $\pm s$ | 0,68 | 11,49 | 4,91 |
| 110% | $\bar{x}$ | 5,59 | 75,20 | 279,57 |
| | $\pm s$ | 0,57 | 10,34 | 5,18 |
| | | | | n.s. |
| 120% | $\bar{x}$ | 4,88 | 65,87 | 280,62 |
| | $\pm s$ | 0,47 | 9,35 | 5,00 |
| | | | | $< 0{,}02$ |
| 130% | $\bar{x}$ | 4,33 | 57,77 | 280,62 |
| | $\pm s$ | 0,39 | 8,33 | 5,13 |
| | | | | $< 0{,}05$ |
| 140% | $\bar{x}$ | 3,89 | 51,64 | 280,95 |
| | $\pm s$ | 0,34 | 8,82 | 5,40 |
| | | | | $< 0{,}025$ |
| 150% | $\bar{x}$ | 3,54 | 46,02 | 281,05 |
| | $\pm s$ | 0,31 | 8,59 | 5,42 |
| | | | | $< 0{,}025$ |

Erwartungsgemäß sind die Abfälle der Hämoglobinkonzentration, des Hämatokrits und der Plasmaproteinkonzentration sämtlich hochsignifikant. Die Plasmazinkspiegel fallen ebenfalls mit Beginn der Dilution von einem Ausgangswert von etwa 90 µg/ml hoch signifikant ab. Die Veränderungen der Plasmaosmolalität, des MCHC und des Plasmazinkspiegels sind auch in Abb. 5 dargestellt. Es ist ersichtlich, daß die Plasmaosmolalität des Vollblutes in vitro mit zunehmender Dilution von einem Ausgangswert im Nativblut von 279 mosmol/kg bis auf etwa 281 mosmol/kg zunimmt. Die Veränderungen sind bei einer Blutvolumenerhöhung auf 120 bis 150% statistisch sicher und müssen darauf zurückgeführt werden, daß die Dilutionslösung eine geringgradig höhere Osmolalität (etwa 284 mosmol/kg) als das Mittel aller untersuchten Blutproben hatte, d.h., die Isotonie konnte bei der Hämodilution nicht vollkommen gewahrt werden. Der MCHC zeigt mit zunehmender Dilution insgesamt abfallende Tendenz und erreicht bei einem Blutvolumen von 150% einen Mittelwert von etwa 31,9 g/100 ml Erythrozyten bei einem Ausgangswert von 32,2 g/100 ml. Die Abnahme des MCHC ist nur bei einer Blutvolumenerhöhung auf 140% statistisch sicher und bedeutet, daß im Mittel die Erythrozyten im Laufe der Dilution ihr Volumen geringgradig erhöhten. Relevanz und mögliche Ursachen dieses Befundes werden später noch diskutiert (siehe Absatz 4.2.).

Abbildung 5:

Isotone Hämodilution in vitro:

Veränderungen der Plasmaosmolalität, der mittleren korpuskulären Hämoglobinkonzentration und des Verhältnisses der Zinkkonzentration zur Proteinkonzentration im Plasma als Abweichung vom Kontrollwert. Signifikanzberechnungen gegen den Kontrollwert mit dem gepaarten t-Test, angegeben als 2p.

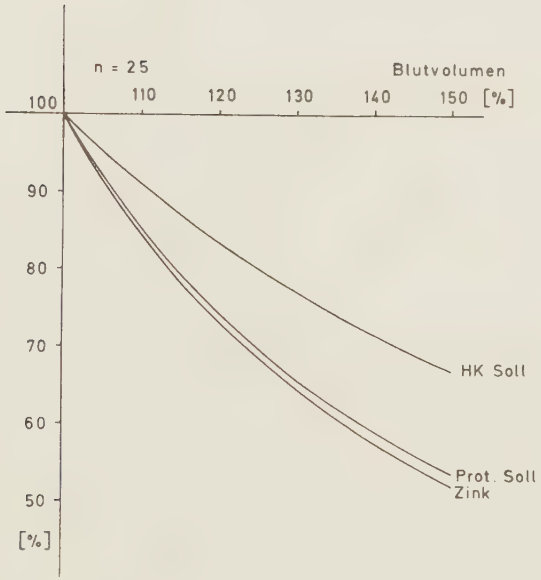


In Abb. 5 unten ist der Plasmazinkspiegel in Relation zur Plasmaproteinkonzentration in Mikrogramm pro Gramm intravasalen Proteins dargestellt. Diese Darstellungsweise ist insofern legitim und informativ, als mehr als 90% des im Plasma vorhandenen Zinks an Protein gebunden vorliegt und Veränderungen des Plasmazinkspiegels in Relation zu gleichzeitigen Veränderungen der Menge an intravasal zirkulierendem Protein gesehen werden müssen. Es zeigt sich, daß das pro Gramm Protein im Plasma befindliche Zink mit fortschreitender Dilution von einem Ausgangswert von etwa 13,8 µg kontinuierlich bis auf etwa 12,9 µg abfällt. Die Abnahmen gegenüber dem Ausgangswert sind bei Blutvolumenerhöhung auf 110, 130 und 150% statistisch zu sichern. Dieser Befund wird in Abb. 6 weiter verdeutlicht. Hier werden die theoretisch vorausgesagten Sollwerte der Plasmaproteinkonzentration mit den gemessenen prozentualen Abnahmen der Plasmazinkkonzentration verglichen. Es zeigt sich, daß mit zunehmender Dilution der Plasmazinkspiegel geringgradig unter die Sollinie der Plasmaproteinkonzentration sinkt. Nachdem die tatsächlich gemessenen Plasmaproteinkonzentrationen, wie aus Abb. 3 erinnerlich, geringfügig über den Sollwerten lagen, ist damit erkennbar, daß mit fortschreitender isotoner Dilution in vitro der Plasmazinkspiegel relativ stärker als die Plasmaproteinkonzentration abfällt.

Abbildung 6:

Isotone Hämodilution in vitro:

Berechneter (SOLL)Verlauf des Hämatokrits und der Plasmaproteinkonzentration und gemessener (IST) Verlauf des Plasmazinkspiegels während Dilution in Prozent vom Ausgangswert. Signifikanzberechnung wie in Abb. 3.



## 3.2 Abdominal- und HNO-Gruppe

### 3.2.1 Allgemeine Daten

Tabelle 3 zeigt allgemeine Daten der beiden Untersuchungsgruppen. Es ist ersichtlich, daß die Geschlechterverteilung in beiden Gruppen etwa gleich war. Das Durchschnittsalter lag in der HNO-Gruppe deutlich niedriger. Bezüglich Körpergröße, Körpergewicht, der Dosierung von Thiopental, Pancuronium und Dehydrobenzperidol sowie bezüglich der Narkose- und Operationszeit ergaben sich in beiden Gruppen keine bedeutenden Unterschiede. Dagegen lag die Fentanyldosierung in der Abdominalgruppe um rund 50% über der der HNO-Gruppe, was sicherlich mit dem bedeutend größeren operativen Trauma in Zusammenhang gebracht werden muß. Die Zufuhr von Halothan lag in der HNO-Gruppe geringfügig und statistisch nicht signifikant über der bei den abdominalchirurgischen Patienten. Die angegebenen Dosierungen würden bedeuten, daß die inspiratorische Halothankonzentration, bezogen auf die gesamte Operationszeit, in der Abdominalgruppe 0,16 und in der HNO-Gruppe im Mittel 0,23 Vol% betragen hätte. Insgesamt ist nicht anzunehmen, daß die statistisch sicheren Unterschiede im Lebensalter und in der Fentanyldosierung die Vergleichbarkeit der beiden Untersuchungsgruppen bezüglich einiger im Blut und Plasma gemessener Parameter nennenswert beeinflußt haben. Hier sind mit Sicherheit aufgrund des unterschiedlich großen Operationstraumas und der unterschiedlichen Infusionstherapie weit gravierendere Unterschiede zu erwarten.

Tabelle 3:

Allgemeine Daten der beiden Untersuchungsgruppen.
Signifikanzberechnungen als Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (ungepaarter t-Test).

| | ABDOM | | | HNO | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | $\bar{x}$ | | s | $\bar{x}$ | | 2p |
| Geschlecht | 7M | 8W | - | 7M | 9W | - | - |
| Alter a | 54,20 | | 12,39 | 44,75 | | 12,82 | <0,05 |
| Größe cm | 165,33 | | 7,40 | 168,63 | | 8,25 | n.s. |
| Gewicht kg | 65,20 | | 13,10 | 69,99 | | 12,95 | n.s. |
| Thiopental mg/kg | 4,19 | | 0,69 | 4,66 | | 0,92 | n.s. |
| Pancuronium µg/kg | 159,76 | | 51,64 | 130,59 | | 41,81 | n.s. |
| DHB µg/kg | 140,74 | | 35,75 | 124,06 | | 37,41 | n.s. |
| Fentanyl µg/kg | 21,80 | | 5,11 | 14,90 | | 4,79 | <0,001 |
| Halothan Vol%xmin | 28,60 | | 33,99 | 37,72 | | 27,38 | n.s. |
| Narkosezeit min | 239,40 | | 61,80 | 207,00 | | 39,60 | n.s. |
| Operationszeit min | 179,40 | | 68,40 | 164,40 | | 39,60 | n.s. |

Tabelle 4 zeigt die Diagnosen und die Art der operativen Eingriffe bei den 15 abdominalchirurgischen Patienten. Wie ersichtlich handelte es sich um große bauchchirurgische Eingriffe.

Tabelle 4:
Diagnosen und operative Eingriffe bei den Patienten der Abdominalgruppe.

| Pat. | Diagnose | Eingriff |
|---|---|---|
| 1 | Nebennierentumor | Exstirpation |
| 2 | Gallenblasenempyem | Cholecystektomie |
| 3 | GallenblasenCa. | biliodigest. Anastom. |
| 4 | Ulcus pepticum | Vagotomie |
| 5 | Choledocholithiasis | Gallengangsrevision |
| 6 | Ulcus ventriculi | Billroth I |
| 7 | MagenCa. | Gastroenterostomie |
| 8 | Sigmapolyp | transperit. Abtragung |
| 9 | PankreasCa. | Dickdarmanastom. |
| 10 | Sigmastenose | Erweiterungsplastik |
| 11 | Zustand n. Vagotomie | Pylorusresektion |
| 12 | Ulcus ventriculi | Billroth I |
| 13 | MagenCa. | subtot. Gastrektomie |
| 14 | Morbus Crohn | Dünndarmresektion |
| 15 | Choledocholithiasis | Gallengangsrevision |

3.2.2 Plasmazinkspiegel

Tabelle 5 und Abb. 7 zeigen den Verlauf des Plasmazinkspiegels in den beiden Untersuchungsgruppen. Der mittlere Ausgangswert der Abdominalgruppe lag mit 76µg/100 ml an der unteren Grenze der Norm. Der niedrigste Ausgangswert betrug 42,9, der höchste 100,2µg/100 ml. Der mittlere Plasmazinkspiegel gesunder Probanden liegt in unserem Labor bei 95,3µg/100 ml mit einer Schwankungsbreite von 85-110µg/100 ml. Der mittlere Ausgangswert der HNO-Gruppe lag bei etwa 85µg/100 ml, war aber aufgrund der großen Streuung der Einzelwerte nicht vom Kontrollwert der Abdominalgruppe unterschieden. In beiden Untersuchungsgruppen fiel der Plasmazinkspiegel mit Narkosebeginn statistisch sicher ab. Wie Abb. 8 zeigt, war der prozentuale Abfall des Plasmazinkspiegels unter Narkose in der Abdominalgruppe deutlich ausgeprägter als in der HNO-Gruppe, setzte sich unter der Narkose deutlicher fort und verstärkte sich schließlich nochmals im Aufwachraum. Auch in der HNO-Gruppe zeigte der Plasmazinkspiegel im Aufwachraum nochmals abfallende Tendenz, während er in der Abdominalgruppe am Ende der Beobachtungszeit im Mittel auf 63% des Ausgangswerts sank, fiel er in der HNO-Gruppe nur auf etwa 86% des Ausgangswerts.

Abbildung 7:
Veränderungen des Plasmazinkspiegels in den beiden Gruppen während Narkose und Operation und im Aufwachraum.
W=Wachwert, N=Narkosewert. Bezüglich der Signifikanzberechnungen zwischen beiden Gruppen siehe Tab. 5.

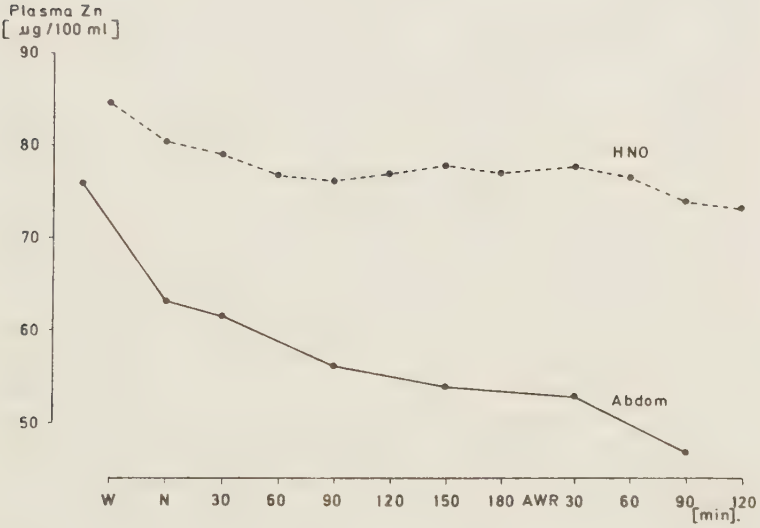


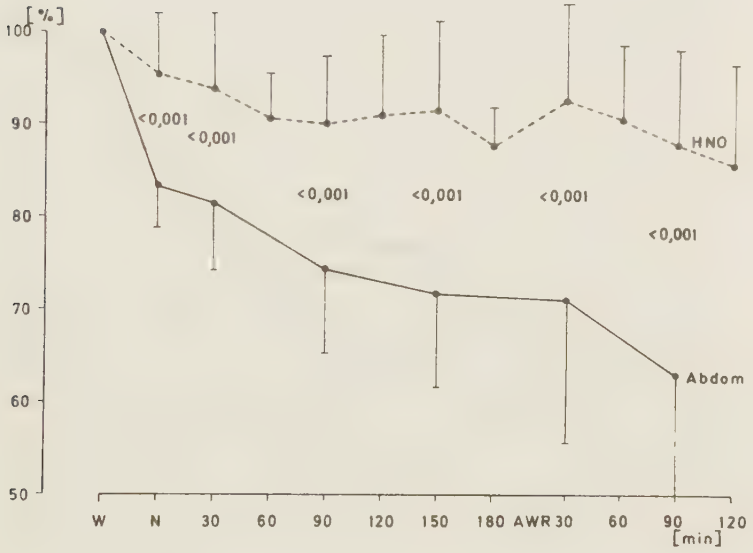
Tabelle 5:

Plasmazinkspiegel in den beiden Untersuchungsgruppen.

**bedeutet statistisch sichere Unterschiede gegenüber dem Kontrollwert "K" der gleichen Gruppe mit 2p <0,005-0,001, * mit 2p <0,05-0,01, (gepaarter t-Test). Die Signifikanzberechnungen in der letzten Spalte zeigen statistisch sichere Abweichungen der Untersuchungsgruppen untereinander (ungepaarter t-Test). Die Minuten im AWR bzw. der OP-Zeit sind in Zahlen angegeben, N bezeichnet den Zeitpunkt während der Narkose unmittelbar vor Schnitt.

| Plasma-Zn [µg/100 ml] | ABDOM $\bar{x}$ | s | HNO $\bar{x}$ | s | 2p |
|---|---|---|---|---|---|
| K | 75,88 | 15,59 | 84,65 | 8,71 | n.s. |
| N | 63,18** | 13,30 | 80,46* | 7,18 | <0,001 |
| 30 | 61,60** | 12,46 | 79,10* | 7,13 | <0,001 |
| 60 | - | - | 76,77** | 8,23 | - |
| 90 | 56,19** | 12,60 | 76,18** | 8,34 | <0,001 |
| 120 | - | - | 77,04** | 9,36 | - |
| 150 | 53,97** | 12,08 | 77,90** | 7,36 | <0,001 |
| 180 | - | - | 77,13** | 7,96 | - |
| AWR 30 | 52,86** | 14,08 | 77,92* | 8,98 | <0,001 |
| 60 | - | - | 76,61** | 8,34 | - |
| 90 | 46,90** | 13,12 | 74,09** | 7,70 | <0,001 |
| 120 | - | - | 73,39** | 8,83 | - |

Abbildung 8:
Veränderungen des Plasmazinkspiegels in beiden Gruppen in Prozent vom Kontrollwert. Signifikanzberechnung nach dem ungepaarten t-Test.



### 3.2.3 Parameter der Dilution - Abdominalgruppe

Als Parameter der Dilution von Vollblut durch Infusionslösungen können in erster Linie Hämoglobinkonzentration, Hämatokrit und Plasmaproteinkonzentration herangezogen werden. Stehen darüber hinaus osmotisch bedingte Wasserflüsse zwischen intra- und extrazellulärem Raum oder eine Zunahme von osmotisch freiem Wasser zur Diskussion, so sind auch Veränderungen des MCHC und der Plasmaosmolalität von Interesse. Überlegungen zur Dilution sind ohne exakte Meßmöglichkeiten von Blutvolumina und Blutverlusten nur solange sinnvoll, wie keine nennenswerte chirurgische Blutung erfolgt.

In der Abdominalgruppe wurde als einziger Parameter der Dilution die Hämoglobinkonzentration gemessen, deren Verlauf in Tabelle 6 und Abb. 9 dargestellt ist. Es zeigt sich, daß die Hämoglobinkonzentration bereits bis zum Schnittbeginn von etwa 12,5 auf 10,9 g% abfiel, was durch die Dilution mit Vollelektrolyt - und Dextranlösung zu erklären ist.

Abbildung 9:
Veränderungen des Hämoglobinspiegels, der Plasmazinkkonzentration und der berechneten Plasmaproteinkonzentration (SOLL) bei der Abdominalgruppe in Prozent vom Kontrollwert.

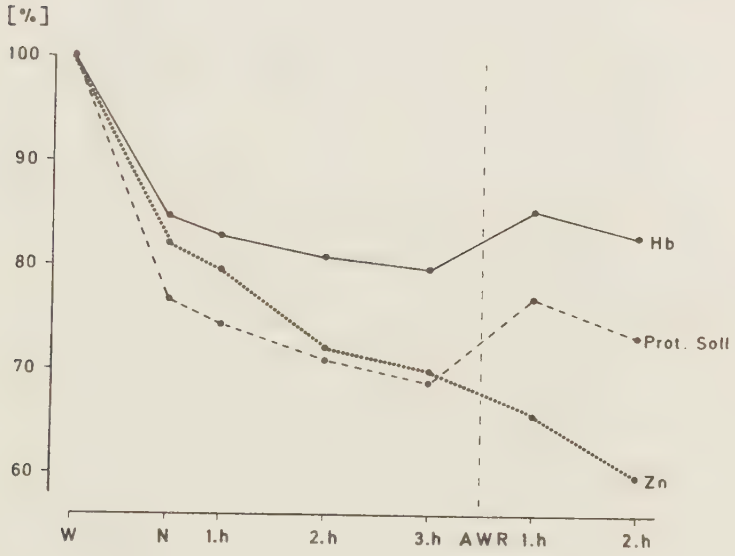


Tabelle 6:
Hämoglobinkonzentration in beiden Untersuchungsgruppen.
Symbole und statistische Berechnungen wie in Tab. 5.

| Hb [g/100 ml] | ABDOM $\bar{x}$ | ABDOM s | HNO $\bar{x}$ | HNO s | 2p |
|---|---|---|---|---|---|
| K | 12,48 | 1,71 | 13,04 | 1,33 | n.s. |
| N | 10,94** | 1,56 | 12,46** | 1,32 | < 0,01 |
| 30 | 10,71** | 1,41 | 12,44** | 1,29 | < 0,005 |
| 60 | - | - | 12,46** | 1,26 | - |
| 90 | 10,49** | 1,44 | 12,52** | 1,28 | < 0,001 |
| 120 | - | - | 12,52** | 1,30 | - |
| 150 | 10,06** | 1,36 | 12,64** | 1,34 | < 0,001 |
| 180 | - | - | 12,90 | 1,57 | - |
| AWR 30 | 11,24** | 1,36 | 13,07 | 1,32 | < 0,001 |
| 60 | - | - | 12,90 | 1,20 | - |
| 90 | 10,82** | 1,27 | 12,81 | 1,11 | < 0,001 |
| 120 | - | - | 12,87 | 1,06 | - |

Im Verlauf der Operation sank die Hämoglobinkonzentration nur noch unbedeutend weiter ab, um im Aufwachraum wieder anzusteigen, wobei sicherlich eine gewisse Hämokonzentration durch vermehrte Diurese eine Rolle gespielt hat, da kein Patient im Aufwachraum Bluttransfusionen erhielt. Obwohl wegen der Interferenzen mit der chirurgischen Blutung nach Operationsbeginn streng genommen nur der Hb-Abfall vom Wachzustand bis zum Schnittbeginn unter dem Aspekt der Dilution betrachtet werden kann, wurde in Abb. 9 in Ermangelung gemessener Plasmaproteinwerte eine Linie für die nach dem theoretischen Dilutionsmodell zu erwartenden SOLL-Proteinwerte konstruiert. Dabei mußten zunächst die gemessenen Hämoglobinwerte über einen mittleren MCHC von 31,5 g/100 ml in theoretische Hämatokritwerte umgerechnet werden. Der angegebene Wert für den MCHC entspricht dem Kontrollwert der HNO-Gruppe (Tab. 7). Über den theoretischen $Hk_1$ und $Hk_2$ wurde dann aus Abb. 2 die zugehörige SOLL-Proteinkonzentration abgelesen. Diese SOLL-Proteinwerte sind also mit gewissem Vorbehalt zu betrachten. Vergleicht man sie in Abb. 9 mit dem Verlauf der gemessenen Plasmazinkkonzentration, so wird erkennbar, daß in der Abdominalgruppe unter Narkose und Operation der Abfall der SOLL-Proteinwerte eher stärker als der der Plasmazinkkonzentration ist. Es besteht also hier, zumindest aufgrund der etwas spekulativen SOLL-Proteinwerte, kein Anhalt dafür, daß das Plasmazink gegenüber dem Protein unter Narkose und Operation

überproportional abfällt. Im Aufwachraum dagegen ergäbe sich in der Abdominalgruppe eine deutliche Dissoziation zwischen Zink- und Proteinkonzentration.

### 3.2.4 Parameter der Dilution - HNO-Gruppe

Tabelle 6 rechts und Abb. 10 oben zeigen das Verhalten der Hämoglobinkonzentration in der HNO-Gruppe, in der die Patienten weder Kolloide noch Vollelektrolytlösungen und zum Offenhalten des venösen Zugangs nur eine minimale Zufuhr an 5%iger Glukoselösung (etwa 1 ml pro Kilogramm Körpergewicht und Stunde) erhielten. Bei diesen Patienten traten auch keine meßbaren Blutverluste auf. Trotzdem zeigt sich ein zwar diskreter, aber hochsignifikanter Abfall der Hämoglobinkonzentration unter Narkose und Operation um maximal etwa 4,5% vom Ausgangswert, der sich zum Narkoseende hin zurückbildet. Im Aufwachraum ist der Ausgangswert praktisch wieder erreicht. Wie Abb. 10 und Tabelle 7 weiter zeigen, verhält sich der Hämatokrit praktisch analog, so daß der MCHC über die Beobachtungszeit nur minimale Abweichungen vom Kontrollwert zeigt.

Abbildung 10:

HNO-Gruppe:

Veränderungen der Hämoglobinkonzentration und des Hämatokritwerts in Prozent vom Kontrollwert und der mittleren korpuskulären Hämoglobinkonzentration als Abweichung vom Kontrollwert. Die Signifikanz der Abweichung eines Wertes vom Kontrollwert (gepaarter t-Test) wird wie folgt symbolisiert:

* = $2p < 0{,}05$ bis 0,01, ** = $2p < 0{,}005$ bis 0,001.

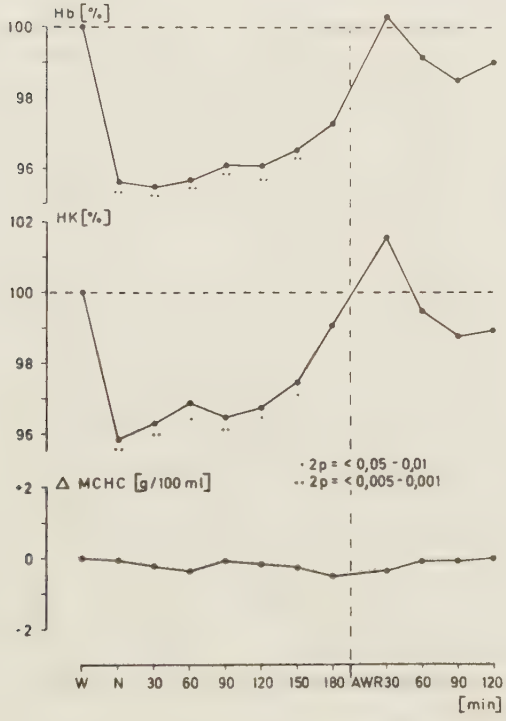


Tabelle 7:
Hämatokrit und MCHC in der HNO-Gruppe.
Symbole wie in Tab. 5.

| HNO | Hk [Vol%] | | MCHC [g/100 ml] | |
|---|---|---|---|---|
| | $\bar{x}$ | $\pm s$ | $\bar{x}$ | $\pm s$ |
| K | 41,33 | 3,36 | 31,51 | 1,48 |
| N | 39,59** | 3,41 | 31,45 | 1,43 |
| 30 | 39,78** | 3,44 | 31,26 | 1,29 |
| 60 | 40,00* | 3,30 | 31,13 | 1,32 |
| 90 | 39,84** | 3,57 | 31,42 | 1,37 |
| 120 | 39,97* | 3,70 | 31,31 | 1,13 |
| 150 | 40,14* | 3,49 | 31,46 | 1,08 |
| 180 | 40,56 | 4,38 | 31,81 | 1,65 |
| AWR 30 | 41,94 | 3,56 | 31,13 | 1,20 |
| 60 | 41,06 | 3,26 | 31,41 | 1,36 |
| 90 | 40,78 | 3,26 | 31,43 | 1,40 |
| 120 | 40,88 | 2,94 | 31,49 | 1,52 |

In Tabelle 8 sind Veränderungen der Plasmaproteinkonzentration in der HNO-Gruppe dargestellt. Auch hier zeigen sich mit Narkosebeginn diskrete, aber hochsignifikante Abfälle gegenüber dem Kontrollwert, die bis in die Aufwachphase erkennbar bleiben. Dieser Befund geht auch aus Abb. 11 hervor, wo Hämatokrit, gemessene Plasmaproteinkonzentration und über das Dilutionsmodell (Abb. 2) aus $Hk_1$ und $Hk_2$ ermittelte SOLL-Proteinkonzentration in Prozent vom Ausgangswert nebeneinander aufgetragen sind. Es ist ersichtlich und nach Kenntnis der Ergebnisse unserer in-vitro-Versuche nicht mehr verwunderlich, daß die Plasmaproteinkonzentration relativ stärker als der Hämatokrit absinkt. Allerdings ist bemerkenswert, daß die Plasmaproteinkonzentration im Aufwachraum geringgradig unter dem Ausgangswert bleibt, während gleichzeitig der Hämatokrit den Ausgangswert überschreitet. Betrachtet man die aus dem theoretischen Modell ermittelten SOLL-Proteinwerte, so ist ersichtlich, daß sie während Narkose und Operation mit den gemessenen Werten hervorragend zur Deckung kommen, d.h., die bei den HNO-Patienten gefundenen Veränderungen von Hämatokrit und Plasmaproteinkonzentration entsprechen voll den theoretischen Bedingungen einer "isotonen Hämodilution". In der frühen Aufwachphase ergibt sich jedoch ein statistisch sicheres Abweichen des mittleren SOLL-Proteinwerts von den tatsächlich gemessenen Werten. Hier scheinen Prozesse ins Spiel zu kommen, die zu einer Abweichung vom einfachen Dilutionsmodell führen.

Abbildung 11:
HNO-Gruppe:
Veränderung des Hämatokrits, der Plasmaproteinkonzentration (IST) und der berechneten Plasmaproteinkonzentration (SOLL) in Prozent vom Kontrollwert.
IST- und SOLL-Proteinkonzentration wurden statistisch nach dem gepaarten t-Test miteinander verglichen.

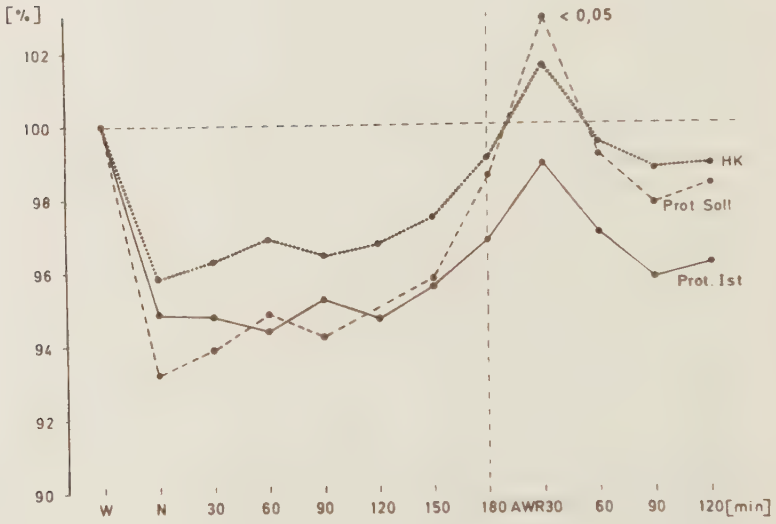


Tabelle 8:
Plasmaproteinkonzentration und Plasmazinkspiegel in Mikrogramm pro Gramm Protein in der HNO-Gruppe.
Symbole wie in Tab. 5.

| HNO | Plasma-Protein [g/100 ml] | | Plasma-Zn [µg/g Prot.] | |
|---|---|---|---|---|
| | $\bar{x}$ | ±s | $\bar{x}$ | ±s |
| K | 6,52 | 0,34 | 12,99 | 1,14 |
| N | 6,18** | 0,27 | 13,02 | 0,93 |
| 30 | 6,17** | 0,27 | 12,83 | 1,10 |
| 60 | 6,15** | 0,30 | 12,48** | 1,04 |
| 90 | 6,20** | 0,27 | 12,30* | 1,25 |
| 120 | 6,16** | 0,31 | 12,50 | 1,40 |
| 150 | 6,24** | 0,26 | 12,51 | 1,28 |
| 180 | 6,31* | 0,25 | 12,22** | 1,12 |
| AWR 30 | 6,44 | 0,31 | 12,09* | 1,20 |
| 60 | 6,32* | 0,36 | 12,16* | 1,22 |
| 90 | 6,24** | 0,35 | 11,91* | 1,46 |
| 120 | 6,29** | 0,32 | 11,68** | 1,53 |

Abbildung 12 zeigt den Bezug zwischen gemessener Plasmaproteinkonzentration und Plasmazinkspiegel bei den HNO-Patienten und die nach dem theoretischen Dilutionsmodell über $Hk_1$ und $Hk_2$ wahrscheinlich gemachten Veränderungen des Blutvolumens. Es zeigt sich, daß offenbar unter Narkose und Operation die milde Abnahme von Hämatokrit und Plasmaproteinkonzentration durch eine Zunahme des Blutvolumens um etwa 4,5% im Sinne einer isotonen Hämodilution verursacht wird, und daß diese Zunahme des Blutvolumens gegen Ende der Narkose und in der frühen Aufwachphase wieder rückgängig gemacht wird. Gleichzeitig zeigt sich ab 60 Minuten Operationszeit eine "Dissoziation" zwischen Plasmazinkspiegel und Plasmaproteinkonzentration dergestalt, daß der Zinkspiegel deutlich stärker abfällt als es den Veränderungen der Proteinkonzentration entsprechen würde. Dieser Befund ist auch in Tabelle 8 und Abb. 13 dargestellt, in denen der Plasmazinkspiegel, wie schon bei den in-vitro-Untersuchungen demonstriert, in Mikrogramm pro Gramm intravasalen Proteins berechnet wurde. Es zeigt sich, daß der Zinkspiegel etwa ab Operationsbeginn nahezu kontinuierlich von etwa 13 µg/g Protein auf etwa 11,7 µg/g Protein abfällt. Demnach könnten im Beobachtungszeitraum etwa 1,3 µg Zink je Gramm Protein aus dem Intravasalraum verschwunden sein. Setzt man das Plasmavolumen mit 5% vom Körpergewicht (70kg) an und stellt man die initiale Proteinkonzentration von im Mittel 6,5 g/100 ml in Rechnung, so würde dies einer Menge von etwa 0,05 x 70 x 10 x 6,5 x 1,3 = 300 µg Zink entsprechen.

Abbildung 12:

HNO-Gruppe:

Veränderungen der Plasmazinkkonzentration, der Plasmaproteinkonzentration und des berechneten Blutvolumens in Prozent vom Ausgangswert. Mit dem gepaarten t-Test wurden Signifikanzen zwischen Protein- und Zinkkonzentration berechnet.

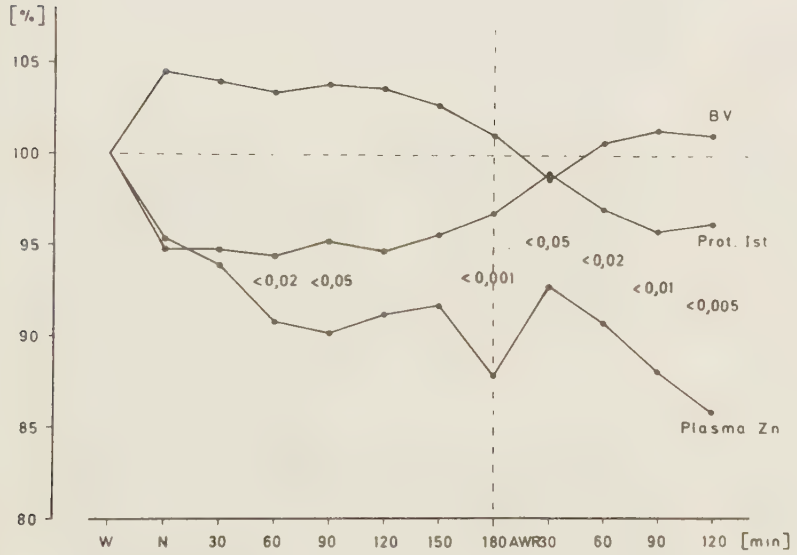
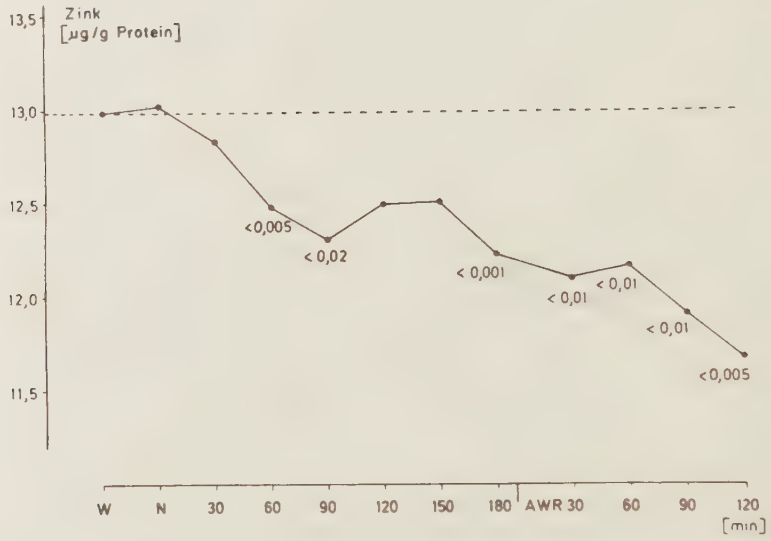


Abbildung 13:
Veränderung der Plasmazinkkonzentration, bezogen auf die Plasmaproteinkonzentration in der HNO$_3$-Gruppe. Signifikanzberechnung gegen den Kontrollwert (gepaarter t-Test).



### 3.2.5 Plasmakalium, Plasmanatrium, Plasmaosmolalität

Tabelle 9 und Abb. 14 oben zeigen die Veränderungen der Plasmakaliumkonzentration in den beiden Untersuchungsgruppen. Die Ausgangswerte (4,35 und 4,45 mmol/l) liegen deutlich höher als in vergleichbaren früheren Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe. Einen Grund dafür können wir nicht finden. Es zeigt sich, daß das Plasmakalium in beiden Gruppen mit Narkosebeginn abfällt und über die gesamte Beobachtungszeit in etwa auf dem gleichen erniedrigten Niveau bleibt. Dabei sind die Abfälle in der Abdominalgruppe deutlich ausgeprägter als in der HNO-Gruppe. Die Unterschiede sind jedoch nicht statistisch zu sichern. Auch der Plasmanatriumspiegel fällt mit Narkosebeginn in beiden Gruppen statistisch sicher ab, wie Tabelle 10 und Abb. 14 ausweisen. Wiederum ist der Abfall in der Abdominalgruppe etwas ausgeprägter als in der HNO-Gruppe. Die Unterschiede sind am Ende der Operation und in der zweiten Stunde im Aufwachraum statistisch zu sichern.

Die Plasmaosmolalität (Tab. 11 und Abb. 14) zeigt in der HNO-Gruppe nur geringfügige Veränderungen vom Ausgangswert und am ehesten einen leichten Abfall im Aufwachraum. In der Abdominalgruppe sind die Abfälle unter Narkose und Operation ebenfalls nicht bedeutend. Im Aufwachraum dagegen zeigt sich bei diesen Patienten ein deutlicher Abfall der Plasmaosmolalität um etwa 5 mosmol/kg gegenüber dem Kontrollwert. Die klinische Bedeutung dieser Befunde wird später diskutiert.

Abbildung 14:
Veränderungen der Plasma-Kalium- und Natriumkonzentration und der Plasmaosmolalität in beiden Gruppen als Abweichungen vom Kontrollwert. Bezüglich der Signifikanzberechnungen der Veränderungen in den beiden Gruppen gegenüber dem Kontrollwert siehe Tabellen 9, 10 und 11. Die eingetragenen Signifikanzen beziehen sich auf statistisch sichere Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen.

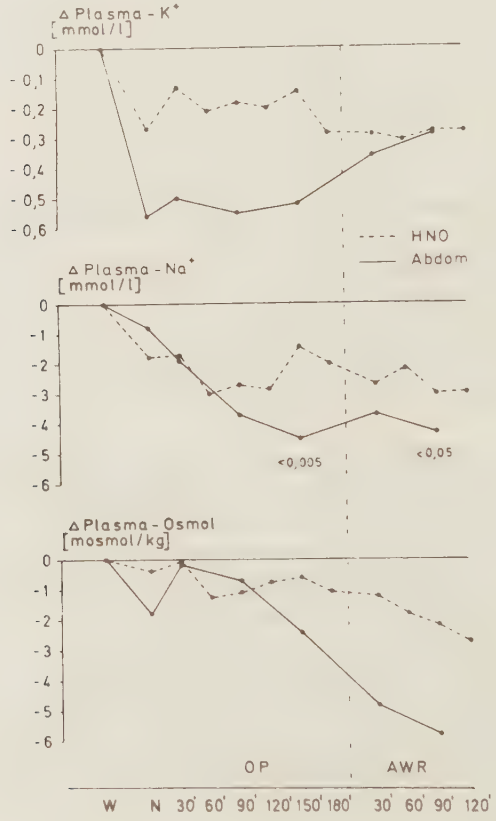


Tabelle 9:

Plasmakalium in den beiden Untersuchungsgruppen
Symbole wie in Abb. 5.

| Plasma-K [mmol/l] | ABDOM $\bar{x}$ | ABDOM $\pm s$ | HNO $\bar{x}$ | HNO $\pm s$ | 2p |
|---|---|---|---|---|---|
| K | 4,46 | 0,60 | 4,35 | 0,34 | n.s. |
| N | 3,90** | 0,50 | 4,09** | 0,35 | n.s. |
| 30 | 3,96** | 0,46 | 4,23 | 0,42 | n.s. |
| 60 | - | - | 4,14* | 0,32 | - |
| 90 | 3,91** | 0,50 | 4,17* | 0,32 | n.s. |
| 120 | - | - | 4,15* | 0,38 | - |
| 150 | 3,89** | 0,49 | 4,22 | 0,37 | n.s. |
| 180 | - | - | 4,13* | 0,23 | - |
| AWR 30 | 4,10* | 0,30 | 4,06* | 0,37 | n.s. |
| 60 | - | - | 4,04* | 0,34 | - |
| 90 | 4,17 | 0,27 | 4,07* | 0,36 | n.s. |
| 120 | - | - | 4,06* | 0,31 | - |

Tabelle 10:
Plasma-Natriumkonzentration in den beiden Untersuchungsgruppen. Symbole wie in Tab. 5.

| Plasma-Na [mmol/l] | ABDOM $\bar{x}$ | ABDOM $\pm s$ | HNO $\bar{x}$ | HNO $\pm s$ | 2p |
|---|---|---|---|---|---|
| K | 141,33 | 3,24 | 142,59 | 2,59 | n.s. |
| N | 140,57 | 3,59 | 140,75* | 2,91 | n.s. |
| 30 | 139,40** | 3,04 | 140,93* | 3,17 | n.s. |
| 60 | - | - | 139,63** | 3,63 | - |
| 90 | 137,60** | 4,56 | 139,88** | 2,50 | n.s. |
| 120 | - | - | 139,75** | 3,70 | - |
| 150 | 136,83** | 3,64 | 141,14 | 3,28 | $<0,005$ |
| 180 | - | - | 140,88* | 1,73 | - |
| AWR 30 | 137,85** | 3,63 | 139,88** | 3,14 | n.s. |
| 60 | - | - | 140,44** | 2,56 | - |
| 90 | 137,29** | 2,92 | 139,56** | 2,66 | $<0,05$ |
| 120 | - | - | 139,63** | 3,26 | - |

Tabelle 11:
Plasmaosmolalität in den beiden Untersuchungsgruppen.
Symbole wie in Tab. 5.

| P osmol [mosm/kg] | ABDOM $\bar{x}$ | ABDOM $\pm s$ | HNO $\bar{x}$ | HNO $\pm s$ | 2p |
|---|---|---|---|---|---|
| K | 286,21 | 7,54 | 282,06 | 5,67 | n.s. |
| N | 284,41 | 7,00 | 281,63 | 6,93 | n.s. |
| 30 | 286,04 | 6,52 | 282,00 | 6,11 | n.s. |
| 60 | - | - | 280,81 | 6,70 | - |
| 90 | 285,54 | 6,91 | 281,00 | 6,55 | n.s. |
| 120 | - | - | 281,31 | 6,58 | - |
| 150 | 284,90 | 6,03 | 281,57 | 6,79 | n.s. |
| 180 | - | - | 282,13 | 6,62 | - |
| AWR 30 | 281,41** | 7,79 | 280,88 | 7,27 | n.s. |
| 60 | - | - | 280,25 | 6,91 | - |
| 90 | 280,45* | 8,47 | 279,80 | 7,85 | n.s. |
| 120 | - | - | 279,38 | 6,26 | - |

### 3.2.6 Oxygenierung und Säure-Basen-Status

Tabelle 12 zeigt Mittelwerte des Sauerstoffpartialdrucks ($PaO_2$) im arteriellen Blut in den beiden Untersuchungsgruppen. Ergebnisse der Wachwerte waren nicht komplett und werden daher nicht mitgeteilt. Unter Narkose und Operation fanden sich Werte um 120-140 mmHg, wie sie typisch für narkotisierte Patienten mit einer Beatmung mit 35-40% Sauerstoff sind. Während bei den Patienten der Abdominalgruppe die $PaO_2$-Werte auch im Aufwachraum erhöht blieben, verursacht durch die Applikation einer Sauerstoffmaske, sanken die $PaO_2$-Werte der HNO-Gruppe im Aufwachraum deutlich unter das Operationsniveau ab, da diese Patienten postoperativ Raumluft atmeten. Es zeigt sich, daß ihre Oxygenierung postoperativ verschlechtert war, da ihre alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz deutlich höher lag (20-30 mmHg) als dies normalerweise bei gesunden Menschen mittleren Lebensalters der Fall ist. Diese postoperative Hypoxämie sollte eventuell dazu führen, daß auch Patienten nach HNO-Eingriffen noch für einige Stunden postoperativ eine Sauerstoffmaske erhalten.

Die Tabellen 13-15 und Abb. 15 zeigen Veränderungen des Säure-Basen-Status in den beiden Untersuchungsgruppen.

Tabelle 12:

$PaO_2$ bei den beiden Untersuchungsgruppen. Statistische Berechnungen in den beiden Gruppen erfolgten gegen den Mittelwert unter Narkose.

| $PaO_2$ [torr] | ABDOM $\bar{x}$ | ABDOM $\pm s$ | HNO $\bar{x}$ | HNO $\pm s$ | 2p |
|---|---|---|---|---|---|
| K | - | - | - | - | - |
| N | 136,71 | 40,97 | 117,91 | 40,96 | n.s. |
| 30 | 127,53 | 36,59 | 117,41 | 43,92 | n.s. |
| 60 | - | - | 122,17 | 34,63 | - |
| 90 | 129,92 | 28,50 | 125,09 | 28,02 | n.s. |
| 120 | - | - | 144,29* | 46,48 | - |
| 150 | 138,86 | 22,89 | 132,24 | 40,75 | n.s. |
| 180 | - | - | 145,64 | 41,91 | - |
| AWR 30 | 125,97 | 56,73 | 62,10** | 19,59 | < 0,001 |
| 60 | - | - | 65,05* | 10,60 | - |
| 90 | 129,28 | 46,93 | 67,87* | 10,38 | < 0,001 |
| 120 | - | - | 68,92* | 10,85 | - |

Tabelle 13:
$PaCO_2$ in den beiden Untersuchungsgruppen. Symbole wie in Tab. 5.

| $PaCO_2$ [torr] | ABDOM $\bar{x}$ | ABDOM $\pm s$ | HNO $\bar{x}$ | HNO $\pm s$ | 2p |
|---|---|---|---|---|---|
| K | - | - | - | - | - |
| N | 34,84 | 2,88 | 38,68 | 4,07 | < 0,01 |
| 30 | 35,15 | 2,54 | 36,91* | 3,75 | n.s. |
| 60 | - | - | 35,89** | 3,06 | - |
| 90 | 35,89 | 3,18 | 35,18** | 2,85 | n.s. |
| 120 | - | - | 34,85** | 3,30 | - |
| 150 | 37,33 | 4,96 | 37,80 | 5,54 | n.s. |
| 180 | - | - | 38,23 | 3,80 | - |
| AWR 30 | 43,09** | 6,19 | 42,65** | 3,68 | n.s. |
| 60 | - | - | 44,30** | 5,03 | - |
| 90 | 43,01** | 4,29 | 42,71** | 3,98 | n.s. |
| 120 | - | - | 43,65* | 5,04 | - |

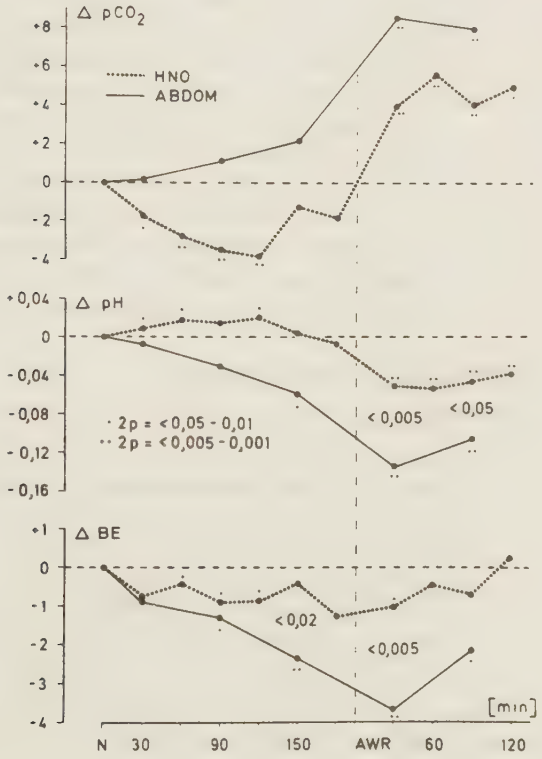
Tabelle 14:
Mittlere pH-Werte in den beiden Untersuchungsgruppen.
Symbole wie in Tab. 5.

| pH | ABDOM | | HNO | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | $\bar{x}$ | $\pm s$ | $\bar{x}$ | $\pm s$ | 2p |
| K | - | - | - | - | - |
| N | 7,432 | 0,042 | 7,400 | 0,027 | < 0,025 |
| 30 | 7,421 | 0,043 | 7,410* | 0,034 | n.s. |
| 60 | - | - | 7,418* | 0,032 | - |
| 90 | 7,399 | 0,040 | 7,414 | 0,038 | n.s. |
| 120 | - | - | 7,420* | 0,040 | - |
| 150 | 7,367* | 0,045 | 7,402 | 0,049 | n.s. |
| 180 | - | - | 7,383 | 0,046 | - |
| AWR 30 | 7,297** | 0,051 | 7,347** | 0,030 | < 0,005 |
| 60 | - | - | 7,345** | 0,026 | - |
| 90 | 7,321** | 0,048 | 7,354** | 0,028 | < 0,05 |
| 120 | - | - | 7,361** | 0,027 | - |

Tabelle 15:
ECF-BE in den beiden Untersuchungsgruppen. Symbole wie in Tab. 5.

| ECF-BE [mmol/l] | ABDOM $\bar{x}$ | ABDOM $\pm s$ | HNO $\bar{x}$ | HNO $\pm s$ | 2p |
|---|---|---|---|---|---|
| K | - | - | - | - | - |
| N | - 0,12 | 2,81 | - 0,17 | 1,66 | n.s. |
| 30 | - 0,64 | 2,21 | - 0,53 | 1,72 | n.s. |
| 60 | - | - | - 0,59* | 1,72 | - |
| 90 | - 1,59* | 2,17 | - 1,09* | 2,05 | n.s. |
| 120 | - | - | - 1,04* | 2,25 | - |
| 150 | - 2,70** | 1,98 | - 0,39 | 2,47 | < 0,02 |
| 180 | - | - | - 1,25 | 2,18 | - |
| AWR 30 | - 3,99** | 2,21 | - 1,21* | 2,11 | < 0,005 |
| 60 | - | - | - 0,63 | 2,53 | - |
| 90 | - 2,47* | 2,11 | - 0,88 | 2,26 | n.s. |
| 120 | - | - | + 0,07 | 2,40 | - |

Abbildung 15:
Veränderungen des arteriellen $pCO_2$-Werts, des arteriellen pH-Werts und des arteriellen base-excess in den beiden Gruppen gegenüber dem Kontrollwert. Signifikanzberechnungen wie in Abb. 14.



Der arterielle Kohlendioxydpartialdruck ($PaCO_2$) fällt in der HNO-Gruppe intraoperativ signifikant ab. Diese Patienten wurden offenbar leicht hyperventiliert, während er in der HNO-Gruppe in etwa konstant blieb. Im Aufwachraum zeigen beide Patientengruppen im Mittel eine sehr diskrete Hyperkapnie ($PaCO_2$ 42-44 mmHg), wohl bedingt durch eine leichte (zentrale) Atemdepression durch Fentanyl-Restwirkung. Der pH-Wert fällt in der Abdominalgruppe bereits intraoperativ um etwa 0,06 Einheiten, wie dies nach unseren früheren Untersuchungen typisch ist (21, 43, 74). Dieser pH-Abfall wird verursacht durch eine milde metabolische Azidose mit einem Abfall des ECF-BE intraoperativ um etwa 2-3 mmol/l. Im Aufwachraum scheint diese Azidose in der Abdominalgruppe Rückbildungstendenz zu zeigen. In der HNO-Gruppe ist der Abfall im ECF-BE nur angedeutet und pH weicht nur gering vom Ausgangswert ab.

## 3.3 Abdominalgruppe - Urinbefunde

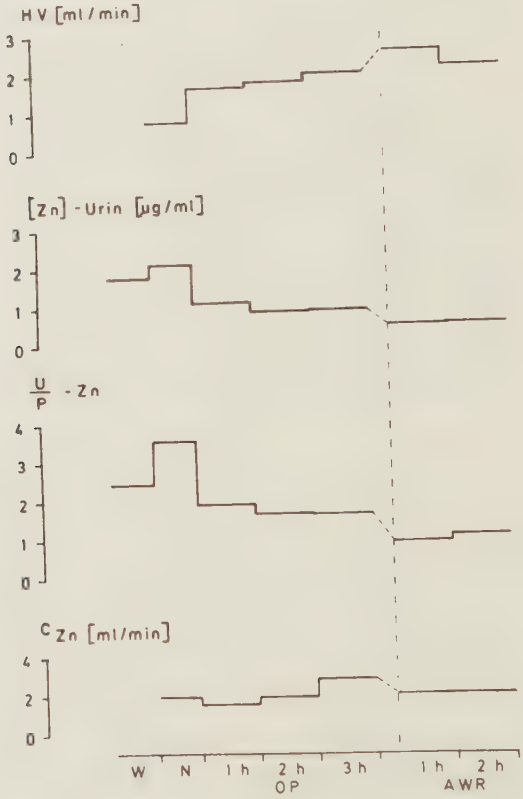
### 3.3.1 Zink im Urin

Tabelle 16 und Abb. 16 oben zeigen die Urinproduktion der Abdominalgruppe in der Narkosephase, in den drei Operationsstunden und im Aufwachraum. Das Harnzeitvolumen ist unter Narkose am niedrigsten, vermutlich bedingt durch die präoperative Flüssigkeitskarenz, und steigt während der Operation und im Aufwachraum schließlich bis auf etwa 2,5 ml/min. an, was sicherlich auf die relativ energische Infusionstherapie zurückzuführen ist.

Tabelle 16:
Harnzeitvolumen und renale Zinkexkretion in der Abdominalgruppe. Symbole wie in Tab. 5.
"N" steht für die Meßperiode von Narkosebeginn bis Operationsbeginn.

| | Harnvolumen [ml/min] | | Zn-Exkretion [µg/min] | |
|---|---|---|---|---|
| | $\bar{x}$ | $\pm s$ | $\bar{x}$ | $\pm s$ |
| N | 0,75 | 0,70 | 1,19 | 0,91 |
| 1.h | 1,67 | 2,42 | 0,98 | 0,78 |
| 2.h | 1,75 | 1,83 | 1,05 | 0,76 |
| 3.h | 1,94* | 1,52 | 1,73 | 1,43 |
| AWR 1.h | 2,54** | 1,70 | 1,10 | 0,80 |
| 2.h | 2,12** | 1,03 | 0,99 | 0,63 |

Abbildung 16:
Harnvolumen, Urinzinkkonzentration, Urin-zu-Plasma-Zinkkonzentration und Zinkclearance bei der Abdominal-Gruppe.



Die Zinkkonzentration im Urin zeigt ein in etwa spiegelbildliches Verhalten mit einem deutlichen Abfall vom Narkosewert bis zum Aufwachraum (siehe auch Tabelle 18). Die Urin-zu-Plasma-Relation der Zinkkonzentration (U/P-Zink) sinkt über die Beobachtungszeit ebenfalls ab (siehe auch Tabelle 17), da die Urinkonzentration relativ rascher abnimmt als die Plasmakonzentration (siehe Abbilung 7). Aufgrund des gegensinnigen Verhaltens von Harnvolumen und U/P-Zink bleibt die Zinkclearance (Tabelle 17 und Abb. 16 unten) über die Beobachtungszeit nahezu konstant bei etwa 2 ml/min, d.h. die Zinkclearance wird durch Veränderungen des Harnvolumens praktisch nicht beeinflußt.

Abbildung 17 zeigt nochmals die mittlere Urinproduktion in der Abdominalgruppe im Verhältnis zur renalen Zink-Exkretion (siehe auch Tab. 16). Es zeigt sich, daß bei erheblicher Variation der Urinproduktion (zwischen etwa 0,75 und 2,5 ml/min) die Zinkexkretion über die Beobachtungszeit nahezu konstant bei etwa 1µg/min bleibt. Setzt man alle beobachteten Stundenwerte für die Diurese in Millilitern pro Minute (x) und die zugehörigen Zinkexkretionen in Mikrogramm pro Minute (y) zueinander in Beziehung und berechnet man die lineare Regression, so ergibt sich die Funktion $y = 0{,}3736\,x + 0{,}5135$, $r = 0{,}5023$, $n = 96$. Dies bedeutet, daß die Beziehung zwischen Diurese und renaler Zinkexkretion recht locker ist, und letztere wird vermutlich entscheidend von anderen Faktoren als der Diurese beeinflußt. Auch die Beziehung der renalen Zink-

Abbildung 17:
Harnvolumen, renale Zinkexkretion, Urin-zu-Plasma-Osmolalität und osmolare Clearance bei der Abdominal-Gruppe.

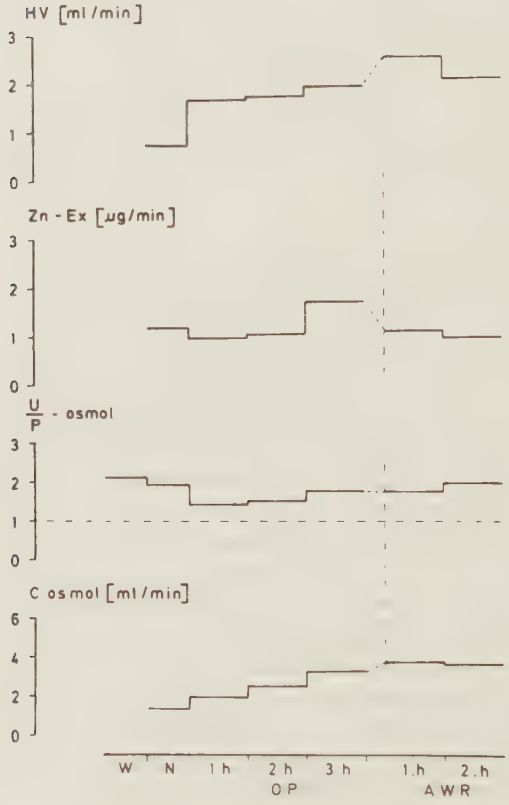


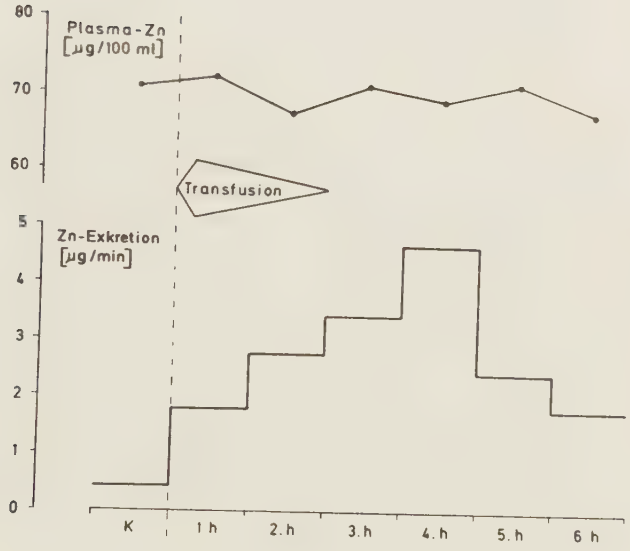
Tabelle 17:
Urin-zu-Plasma-Relation von Zink und Zinkclearance in der Abdominalgruppe. Symbole wie in Tab. 16. "K" stammt aus Messungen im Blasenurin vor Beginn der ersten Urinsammelperiode.

| | U/P-Zink | | Zn-Clearance [ml/min] | |
|---|---|---|---|---|
| | $\bar{x}$ | $\pm s$ | $\bar{x}$ | $\pm s$ |
| K | 2,43 | 1,29 | - | - |
| N | 3,55* | 2,09 | 1,89 | 1,58 |
| 1.h | 1,91 | 1,25 | 1,55 | 1,19 |
| 2.h | 1,68 | 0,97 | 1,88 | 1,24 |
| 3.h | 1,65 | 0,99 | 2,85 | 2,23 |
| AWR 1.h | 0,91** | 0,47 | 2,04 | 1,04 |
| 2.h | 1,08** | 0,47 | 2,08 | 0,93 |

exkretion (y) zur osmolaren Clearance (x) in Millilitern pro Minute (siehe später) ist sehr locker. Hier ist die Gleichung für die lineare Regression $y = 0{,}3210\ x + 0{,}3275$, $r = 0{,}2918$, $n = 73$. Dies bedeutet, daß bei unseren Patienten bei relativ großen Variationen der Diurese und der osmolaren Clearance eine nahezu konstante renale Zinkexkretion erfolgte, und daß diese noch entscheidend von anderen Faktoren beeinflußt werden muß.

Wenn auch, wie Abb. 17 zeigt, die mittlere renale Zinkexkretion aller Patienten während der Beobachtungszeit recht konstant bei etwa 1µg/min lag, so waren die Schwankungen von Patient zu Patient recht erheblich. Der niedrigste individuelle Wert für die Zinkexkretion in der ersten Beobachtungsperiode, also unter Narkose und vor Operationsbeginn, lag bei 0,36 µg/min, der höchste Wert bei 3,91 µg/min. Weiter konnten wir beobachten, daß Patienten mit primär niedrigen Zinkexkretionen während der gesamten Beobachtungszeit weniger Zink ausschieden als Patienten mit initial hohen Zinkexkretionen. Bei den zwei Patienten mit Bluttransfusionen beobachteten wir einen erheblichen Anstieg der renalen Zinkexkretion auf Maximalwerte von 2,9 bzw. 7,8 µg/min im Zusammenhang mit der Blutgabe. In Abbildung 18 sind die renalen Zinkexkretionen im zeitlichen Zusammenhang mit der Bluttransfusion und die zugehörigen Plasmazinkspiegel als Mittelwerte dieser beiden Patienten dargestellt. Es zeigt sich, daß die Exkretionen in der Stunde vor Transfusionsbeginn bei diesen Patienten niedriger als im Durchschnitt des Gesamtkollektivs lagen. Während der etwa zweistündigen Transfusion von

Abbildung 18:
Veränderung der renalen Zinkexkretion bei relativ konstanter Plasmazinkkonzentration während und nach Bluttransfusion bei Patienten der Abdominalgruppe.



1500 bzw. 2000 ml Vollblut kam es bereits zu einer deutlichen Zunahme der renalen Zinkausscheidung, die auch nach Beendigung der Transfusionen noch weiter anstieg und schließlich etwa das Zehnfache des Ausgangswerts erreichte. Die Plasmazinkspiegel änderten sich während dieser sieben Beobachtungsstunden praktisch nicht und lagen etwas höher als der Durchschnitt aller Beobachtungen. Über die Zinkbilanz dieser beiden Patienten wird später noch berichtet.

Zwei weitere Patienten, die in der Studie nicht enthalten sind, zeichneten sich durch ungewöhnlich hohe renale Zinkexkretionen unter Narkose und Operation und im Aufwachraum aus. In einem Fall handelte es sich um eine Patientin mit Magenausgangsstenose, Dehydration und metabolischer Alkalose, bei der wir bei Plasmazinkwerten um 60-70 µg/100 ml und Diuresen zwischen 0,5 und 1,0 ml/min eine Zinkausscheidung zwischen 6,1 und 8,7 µg/min über 4 Stunden beobachteten. Im anderen Falle handelte es sich um einen Patienten mit Lebercirrhose, bei dem vor, während und nach Anlegen einer porto-cavalen Anastomose bei Plasmazinkspiegel um 80 µg/100 ml renale Exkretionen um 6 µg/min über 7 Stunden Beobachtungszeit auftraten.

### 3.3.2 Harnkonzentrierung

Tabelle 18 zeigt die Urinosmolalitäten im Blasenurin und in den einzelnen Meßperioden, Tabelle 19 die entsprechenden Urin-zu-Plasma-Relationen. Letztere sind auch in Abb. 17 dargestellt. Es ist ersichtlich, daß die Osmolalität von einem Ausgangswert von im Mittel etwa

Tabelle 18:
Zinkkonzentration im Urin und Urinosmolalität in der Abdominalgruppe. Symbole wie in Tab. 5.
Die mit "K" bezeichneten Werte stammen aus dem Blasenurin, der nach Einlegen des Blasenkatheters gewonnen wurde. Signifikanzberechnungen für Konzentrationen wurden nicht durchgeführt.

| | Urin-Zn-Konz. [µg/ml] | | U osmol [mosmol/kg] | |
|---|---|---|---|---|
| | $\bar{x}$ | $\pm s$ | $\bar{x}$ | $\pm s$ |
| K | 1,75 | 0,88 | 599,42 | 169,36 |
| N | 2,12 | 1,10 | 548,75 | 214,56 |
| 1.h | 1,11 | 0,63 | 406,83* | 210,85 |
| 2.h | 0,90 | 0,51 | 428,17** | 198,45 |
| 3.h | 0,91 | 0,72 | 502,90 | 191,16 |
| AWR 1.h | 0,48 | 0,26 | 489,50* | 184,90 |
| 2.h | 0,50 | 0,27 | 547,00 | 160,80 |

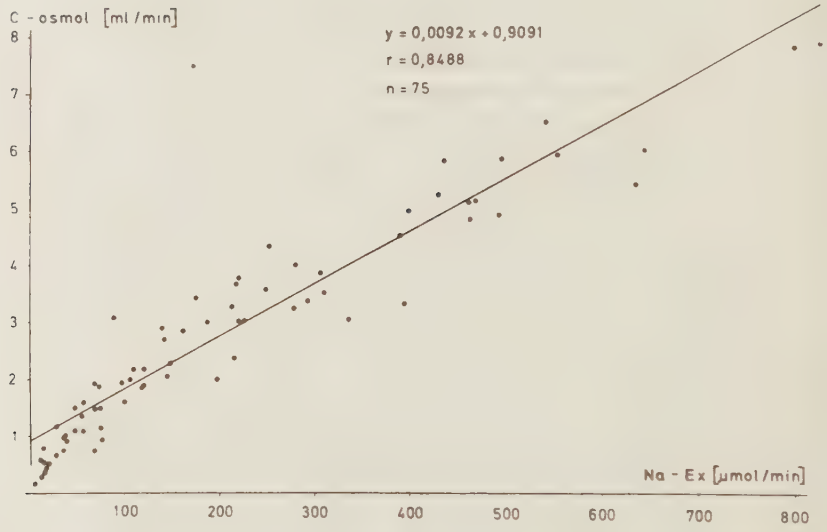
Tabelle 19:

Urin-zu-Plasma-Relation der Osmolalität und osmolare Clearance in der Abdominalgruppe. Symbole wie in Tabelle 16. "K" bezieht sich auf Messungen im Blasenurin vor der ersten Urinsammelperiode.

| | U/P osmol | | C osmol | [ml/min] |
|---|---|---|---|---|
| | $\bar{x}$ | $\pm s$ | $\bar{x}$ | $\pm s$ |
| K | 2,10 | 0,60 | - | - |
| N | 1,93 | 0,76 | 1,35 | 1,11 |
| 1.h | 1,42* | 0,74 | 1,91 | 2,12 |
| 2.h | 1,50** | 0,69 | 2,50 | 2,27 |
| 3.h | 1,77 | 0,68 | 3,26* | 1,94 |
| AWR 1.h | 1,75 | 0,68 | 3,72** | 1,36 |
| 2.h | 1,96 | 0,59 | 3,65** | 1,32 |

600 mosmol/kg, entsprechend einem U/P osmol von 2,1, während Narkose und Operation absinkt. Die Abnahmen sind in der ersten und zweiten Operationsstunde und in der ersten Stunde im Aufwachraum statistisch zu sichern. Wie die Tabelle 19 und Abbildung 17 unten weiter zeigen, steigt die osmolare Clearance entsprechend der Zunahme des Harnvolumens während des Beobachtungszeitraums kontinuierlich an. Sie ist gegenüber dem Wert unter Narkose und vor Operationsbeginn in der zweiten Stunde im Aufwachraum schließlich nahezu verdreifacht. In Abbildung 19 ist die renale Natriumexkretion (x) zur osmolaren Clearance (y) in Beziehung gesetzt. Die Berechnung einer linearen Regression ergibt die Gleichung $y = 0{,}0092\ x + 0{,}9091$, $r = 0{,}8488$, $n = 75$. Dies bedeutet, daß unter den beschriebenen Bedingungen einer fortlaufenden Infusion von 1,5 mmol Natrium pro Kilogramm Körpergewicht und Stunde renale Natriumexkretion und osmolare Clearance in einer sehr engen Beziehung zueinander stehen, und daß bei den beschriebenen Untersuchungen die Zunahme der osmolaren Clearance mit fortschreitender Beobachtungsdauer durch eine zunehmende Natriumexkretion bedingt war (siehe unten). Dabei hatte eine Zunahme der Natriumexkretion um jeweils 100 µmol/min eine Erhöhung der osmolaren Clearance um jeweils etwa 1 ml/min zur Folge. Wie bereits oben erwähnt, wurde im Gegensatz zur Natriumexkretion bei der renalen Zinkexkretion diese enge Beziehung zur osmolaren Clearance vermißt.

Abbildung 19:
Abdominal-Gruppe:
Beziehung zwischen renaler Natriumexkretion und osmolarer Clearance mit Berechnung der linearen Regression.



Bei 5 der 15 untersuchten Patienten wurde unter Narkose und Operation und evtl. auch noch im Aufwachraum während insgesamt 13 Meßperioden ein Absinken von U/P osmol unter 1,0 beobachtet, d.h., bei diesen Patienten trat eine Wasserdiurese auf. Abbildung 20 zeigt den Verlauf von U/P osmol und den Zeitpunkt der Wasserdiurese bei diesen fünf Patienten. Demnach kamen alle Patienten im Zustand der Antidiurese in den Operationssaal, d.h., die Osmolalität im Blasenurin lag mehr oder weniger deutlich über der im Plasma vor Narkosebeginn. Bei Patient V trat die Wasserdiurese schon nach Narkoseeinleitung ein, bei den Patienten I und II in der ersten Operationsstunde und bei den Patienten III und IV in der zweiten Operationsstunde. Bei drei Patienten setzte sich der Zustand der Wasserdiurese bis in den Aufwachraum fort. In Tabelle 20 sind U/P osmol, Harnvolumen, osmolare Clearance und die Ausscheidung von osmotisch freiem Wasser ($C_{H_2O}$, "free-water-clearance") in den 13 Sammelperioden einander gegenübergestellt. Es zeigt sich, daß U/P osmol keine deutliche Beziehung zur Höhe der Diurese oder zur osmolaren Clearance zeigt. Die Harnvolumina bei Wasserdiurese müssen nicht generell deutlich erhöht sein, sondern bei niedriger osmolarer Exkretion kann auch ein relativ niedriges Harnvolumen mit Wasserdiurese verbunden sein. Aus der Differenz von Harnvolumen und osmolarer Clearance resultiert die "free-water-clearance", d.h. die theoretische Menge an osmotisch freiem Wasser, die in Millilitern pro Minute renal eleminiert wird. Hier ist wiederum aus Tabelle 20 ersichtlich, daß man von U/P osmol

Abbildung 20:
Veränderung des Quotienten aus Urinosmolalität und Plasmaosmolalität bei fünf Patienten der Abdominalgruppe. Die schraffierten Felder deuten bei einem U/P osmol unter 1 eine Wasserdiurese an.

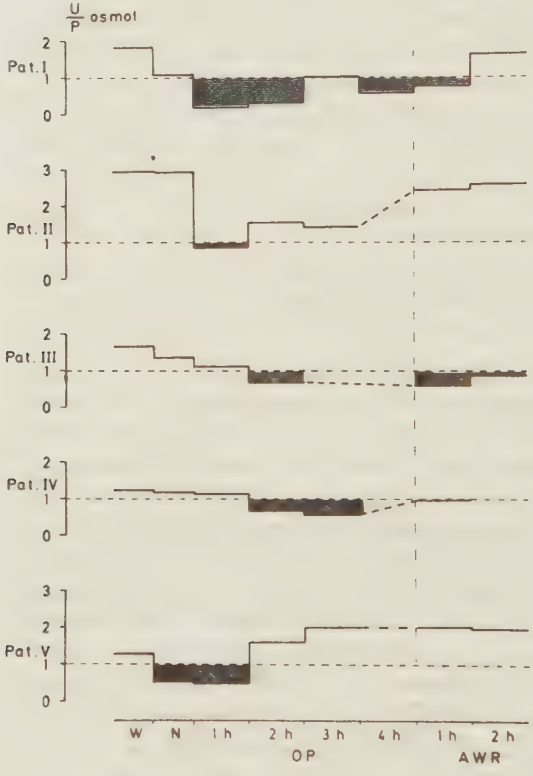


Tabelle 20:
U/P osmol, Harnvolumen, osmolare Clearance und "free-water-clearance" bei fünf Patienten mit Wasserdiurese in insgesamt 13 Sammelperioden.

| Pat. Nr | U/P osmol | HV [ml/min] | Cosmol [ml/min] | $C_{H_2O}$ [ml/min] |
|---|---|---|---|---|
| I | 0,19 | 8,67 | 1,61 | 7,06 |
| | 0,31 | 6,08 | 1,68 | 4,40 |
| | 0,59 | 15,50 | 9,19 | 6,31 |
| | 0,77 | 6,92 | 5,33 | 1,59 |
| II | 0,88 | 4,93 | 4,34 | 0,59 |
| III | 0,68 | 4,40 | 3,00 | 1,40 |
| | 0,60 | 3,30 | 1,99 | 1,31 |
| | 0,87 | 2,36 | 2,05 | 0,31 |
| IV | 0,68 | 1,50 | 1,02 | 0,48 |
| | 0,59 | 1,16 | 0,68 | 0,48 |
| | 0,97 | 3,12 | 3,04 | 0,08 |
| V | 0,53 | 2,86 | 1,51 | 1,35 |
| | 0,50 | 1,08 | 0,53 | 0,55 |

nicht auf die Höhe der "free-water-clearance" schließen kann, sondern daß bei einem relativ höheren U/P osmol (von z.B. 0,8) und einem hohen Harnvolumen eine relativ größere Menge osmotisch freien Wassers eliminiert werden kann als bei einem relativ niedrigeren U/P osmol (von z.B. 0,5) und einem niedrigen Harnvolumen. Der Befund der Wasserdiurese unter Neuroleptanalgesie und Laparotomie bei einem Drittel der beobachteten Patienten ist äußerst bemerkenswert und soll später noch diskutiert werden.

Hier sei nur noch vermerkt, daß die Plasmaosmolalität bei den fünf beschriebenen Patienten im Mittel während der 13 Sammelperioden 285,3 ± 6,1 mosmol/kg betrug, was absolut mit den Ausgangswerten und mit den Durchschnittswerten der anderen Patienten unter Narkose und Operation übereinstimmt. Hypoosmolalität des Plasmas scheidet also als Ursache der Wasserdiurese aus.

### 3.3.3 Kalium und Natrium im Urin

Die Tabellen 21 und 22 und Abbildung 21 zeigen die renale Kalium- und Natriumexkretion in der Abdominalgruppe. Die Kaliumausscheidung verdoppelt sich im Aufwachraum etwa gegenüber der Sammelperiode vor Operationsbeginn. Hier werden schließlich rund 3 mmol Kalium pro Stunde ausgeschieden. Die Natriumexkretion ist im Aufwachraum gegenüber der Kontrolle etwa vervierfacht. Hier werden rund 20 mmol Natrium pro Stunde ausgeschieden.

## 3.4 Abdominalgruppe - Bilanzen

### 3.4.1 Natriumbilanz

Tabelle 23 zeigt die Natriumbilanzen der Abdominalgruppe getrennt für Narkosezeit und Beobachtungszeit im Aufwachraum. Der geschätzte Blutverlust wurde im Mittel recht genau durch die zugeführte Kolloidmenge ausgeglichen. Es wurde bereits erwähnt, daß nur zwei Patienten Bluttransfusionen von 1500 bzw. 2000 ml benötigten, die natürlich in die Bilanzen eingearbeitet wurden. 5 Patienten erhielten im Aufwachraum im Mittel etwa 300 ml einer 5%igen Albuminlösung. Die Zufuhr an Vollelektrolytlösung betrug während der Narkosezeit im Mittel

Abbildung 21:
Veränderungen der Kaliumexkretion und der Natriumexkretion durch die Niere bei der Abdominalgruppe. Signifikanzberechnungen gegen den Narkosewert (gepaarter t-Test).

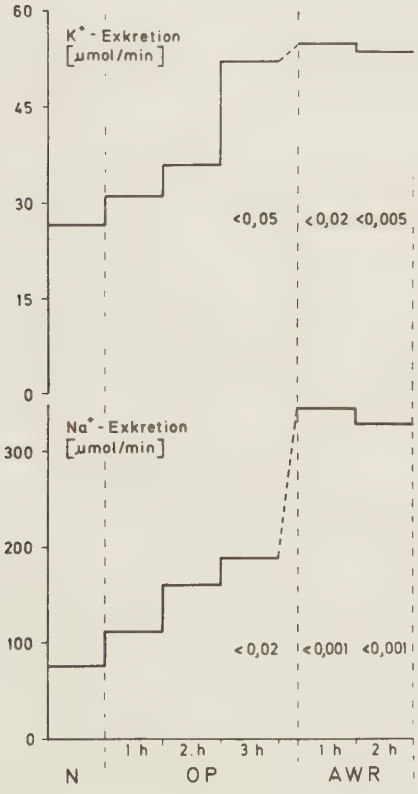


Tabelle 21:
Kalium-Konzentration im Urin und renale Kaliumexkretion, in der Abdominalgruppe. Symbole wie in Tab. 19. Signifikanzberechnungen für Konzentrationen wurden nicht durchgeführt.

| | Urin-Kalium-Konz. [mmol/l] | | Kalium-Exkretion [µmol/min] | |
|---|---|---|---|---|
| | $\bar{x}$ | $\pm s$ | $\bar{x}$ | $\pm s$ |
| K | 55,29 | 27,70 | - | - |
| N | 47,17 | 22,66 | 26,59 | 25,57 |
| 1.h | 33,52 | 26,21 | 31,18 | 32,42 |
| 2.h | 34,75 | 23,69 | 36,15 | 25,13 |
| 3.h | 33,39 | 15,55 | 52,41* | 30,69 |
| AWR 1.h | 24,26 | 8,93 | 55,10* | 32,15 |
| 2.h | 27,29 | 9,62 | 53,96** | 27,35 |

Tabelle 22:
Natriumkonzentration im Urin und renale Natriumexkretion, in der Abdominalgruppe. Symbole wie in Tab. 19. Signifikanzberechnungen für Konzentration wurden nicht durchgeführt.

| | Urin-Na-Konz. [mmol/l] | | Na-Exkretion [µmol/min] | |
|---|---|---|---|---|
| | $\bar{x}$ | $\pm s$ | $\bar{x}$ | $\pm s$ |
| K | 120,17 | 52,40 | - | - |
| N | 114,53 | 70,03 | 75,64 | 68,08 |
| 1.h | 88,79 | 60,99 | 110,52 | 206,35 |
| 2.h | 91,32 | 62,39 | 160,72 | 226,04 |
| 3.h | 108,08 | 51,87 | 188,52* | 135,17 |
| AWR 1.h | 141,24 | 47,40 | 344,84** | 235,98 |
| 2.h | 150,25 | 50,02 | 327,94** | 209,77 |

Tabelle 23:
Infusionen und Natriumbilanzen der Abdominalgruppe getrennt für Narkosezeit (N) und Aufwachraumzeit (AWR).

| | N | | AWR | |
|---|---|---|---|---|
| | $\bar{x}$ | $\pm s$ | $\bar{x}$ | $\pm s$ |
| geschätzter Blutverlust [ml] | 453,33 | 487,88 | 0 | - |
| Kolloidzufuhr [ml] | 456,67 | 99,76 | 320 n=5 | - |
| Zufuhr Elektrolytlösung [ml] | 1983,33 | 459,68 | 605,00 | 206,51 |
| Glukosezufuhr 5% [ml/kg·h] | 4,487 | 1,031 | 1,824 | 1,828 |
| Na-Zufuhr [mmol/kg·h] | 1,524 | 0,367 | 0,764 | 0,300 |
| Na-Verlust im Urin [mmol/kg·h] | 0,139 | 0,125 | 0,342 | 0,277 |
| im Plasma [mmol/kg·h] | 0,158 | 0,152 | 0 | - |
| Na-Retention [mmol/kg·h] | 1,241 | 0,404 | 0,421 | 0,250 |
| in % d. Zufuhr | 80,82 | 11,15 | 56,66 | 25,08 |

etwa 2000 ml und im Aufwachraum etwa 600 ml. Die Infusionsrate der 5%igen Glukoselösung zur Deckung der Perspiratio insensibilis betrug während der Operationszeit, wie vorgesehen, 4,5 ml/kg·h und wurde im Aufwachraum etwa halbiert. Die Gesamtnatriumzufuhr betrug während Narkose im Mittel 1,5 mmol/kg·h, was ebenfalls der vorgeplanten Rate entsprach und wurde im Aufwachraum ebenso halbiert. Die Natriumverluste während Narkose und Operation gingen etwa je zur Hälfte zulasten der renalen Ausscheidung und zulasten des Plasmaanteils des geschätzten Blutverlusts und betrugen je etwa 10% der Zufuhr. Die Natriumretentionen betrugen demnach während Narkose und Operation rund 80% der Zufuhr und lagen damit noch geringfügig höher als in den früheren Studien aus unserer Arbeitsgruppe (21, 43, 74). Diese Retentionen wurden, bei gedrosselter Natriumzufuhr, im Aufwachraum nicht etwa abgetragen, sondern hier wurden weiterhin rund 60% des zugeführten Natriums retiniert, so daß die Gesamtnatriumretention am Ende der Beobachtungszeit im Mittel rund 380 mmol pro Patient betrug, was rund 2,5 Litern einer isotonen Kochsalzlösung entspricht. Die Art der Natriumbilanz ist typisch für die einschlägigen Patienten. Bedeutsam ist dabei besonders, daß die Natriumretention auch in der frühen postoperativen Phase fortschreitet.

### 3.4.2 Kaliumbilanz

Tabelle 24 zeigt die Kaliumbilanzen der Abdominalgruppe. Die mittleren Zufuhren von Kalium von etwa 20 mmol pro Patient stammten etwa zur Hälfte aus der zugeführten Vollelektrolytlösung, der Rest wurde als 1 molare KCl-Lösung substituiert. Damit ergab sich im Mittel eine positive Kaliumbilanz von etwa 10 mmol während der Narkosezeit. Die renalen Verluste waren im Aufwachraum relativ höher als unter der Operation (siehe auch Abbildung 21), so daß hier bei verringerter Zufuhr die Kaliumbilanz im Mittel negativ war.

### 3.4.3 Zinkbilanz

Die mittleren Zinkkonzentrationen der Infusionslösungen in Mikrogramm pro 100 ml waren wie folgt: Vollelektrolytlösung 1,80 $\pm$ 0,49, Dextranlösung 8,60 $\pm$ 2,71, Albuminlösung 72,82 $\pm$ 18,15 und Plasma der Blutkonserven 77,31 $\pm$ 18,90. Die verwendeten Glukoselösungen waren zinkfrei. Es ist also zu sehen, daß Albuminlösung und Plasma der Blutkonserven praktisch die gleichen Zinkkonzentrationen wie das normale menschliche Plasma aufweisen, während die Zinkzufuhren über Dextran- und Elektrolytlösungen gering sind. In Tabelle 25 und Abb. 22 sind die Zinkbilanzen von den 13 Patienten der Abdominalgruppe dargestellt, die keine Bluttransfusionen benötigten. Die Zufuhren unter Narkose und Operation betrugen im Mittel etwa 75 µg und erfolgten etwa je zur Hälfte über die Dextran- und Vollelektrolytlösungen.

Tabelle 24:

Kaliumbilanzen der Abdominalgruppe getrennt für Narkosezeit (N) und Aufwachraum (AWR).

| | N | | AWR | |
|---|---|---|---|---|
| | $\bar{x}$ | ±s | $\bar{x}$ | ±s |
| K-Zufuhr [mmol] | 19,85 | 15,42 | 4,16 | 5,72 |
| K-Verlust im Urin [mmol] | 10,05 | 5,67 | 5,98 | 3,01 |
| im Plasma [mmol] | 1,18 | 1,27 | 0 | - |
| K-Bilanz [mmol] | + 8,62 | 16,16 | - 1,82 | 7,10 |

Die Zinkverluste im Operationssaal betrugen insgesamt etwa 360 µg und gingen etwa zu 1/3 zulasten des Plasmaanteils des geschätzten Blutverlustes und etwa zu 2/3 zulasten der renalen Ausscheidung. Im Aufwachraum wurden die mittleren Zufuhren stark von drei Patienten beeinflußt, die Albuminlösung erhielten. Trotzdem war auch hier die Zinkbilanz negativ. Insgesamt resultierte bei diesen 13 Patienten eine Zinkbilanz, die mit etwa 330 µg negativ war. 85% dieser negativen Bilanz stammten aus der Narkose- und Operationszeit und kamen zum größeren Anteil durch renale Verluste zustande.

Tabelle 25:
Zinkbilanzen der Abdominalgruppe unter Ausschluß von zwei Patienten, die intraoperativ Bluttransfusionen erhielten.

| | OP | | AWR | | gesamt | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| n = 13 | $\bar{x}$ | $\pm s$ | $\bar{x}$ | $\pm s$ | $\bar{x}$ | $\pm s$ |
| Zink-Zufuhr [µg] | | | | | | |
| Dextran | 39,69 | 8,80 | - | - | | |
| Elektrolyt | 36,35 | 8,55 | 10,73 | 3,96 | | |
| Albumin | - | - | 190,00 (n = 3) | | | |
| Zink-Zufuhr gesamt [µg] | 76,08 | 12,38 | 54,62 | 88,49 | 130,85 | 88, |
| Zink-Verlust [µg] | | | | | | |
| im Plasma | 131,54 | 96,09 | - | - | | |
| im Urin | 228,50 | 127,46 | 104,08 | 67,95 | | |
| Zn-Verlust gesamt [µg] | 360,23 | 150,71 | 104,08 | 67,95 | 464,31 | 199, |
| Bilanz [µg] | - 284,15 | 147,35 | - 49,46 | 65,93 | -333,46 | 185, |

Abbildung 22:
Zinkbilanzen für die Abdominalgruppe.

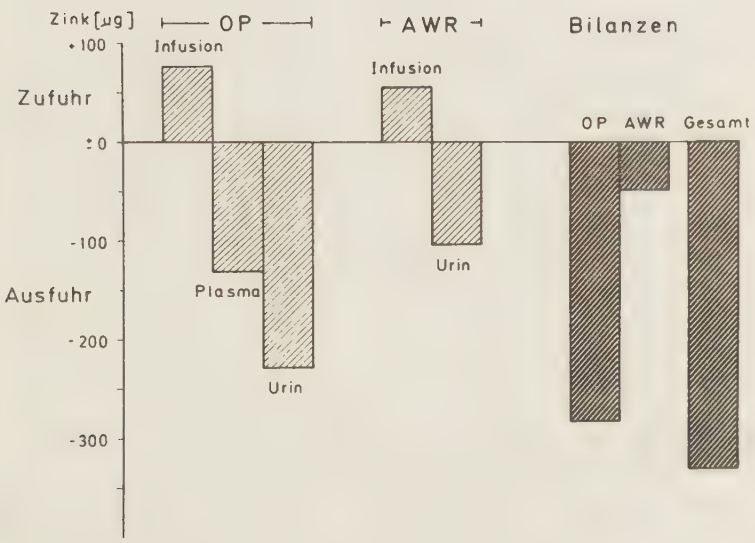


Tabelle 26 zeigt die Zinkbilanzen von den zwei Patienten mit Bluttransfusionen. Es war ja schon in Abb. 18 demonstriert worden, daß sich bei diesen die renale Zinkexkretion im Zusammenhang mit der Bluttransfusion etwa verzehnfacht hatte. Hier erfolgten also bei etwa verzehnfachten Zinkzufuhren mit dem Plasma der Blutkonserven und Albuminlösungen auch etwa verzehnfachte Zinkausfuhren mit Blutverlust und Urin, so daß schließlich die Gesamtbilanzen mit etwa -380 bzw. -310 µg mit dem Mittelwert der restlichen 13 Patienten gut übereinstimmten. Ob dies pathophysiologisch bedeutsam oder rein zufällig ist, kann bei der kleinen Zahl von Patienten mit Bluttransfusion nicht entschieden werden.

Tabelle 26:
Zinkbilanz für zwei Patienten mit Bluttransfusionen.

| | OP | | AWR | | gesamt | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Pat.I | Pat.II | Pat.I | Pat.II | Pat.I | Pat.I |
| Zink Zufuhr [µg] | 1000 | 764 | 144 | 79 | 1144 | 843 |
| Zink Verlust [µg] | 1377 | 817 | 148 | 335 | 1525 | 1152 |
| Bilanz [µg] | - 377 | - 53 | - 4 | - 256 | - 381 | - 309 |

# 4 Diskussion

## 4.1 Biologische Bedeutung des Zinks

Es ist noch nicht lange her, seit man beginnt, sich der Bedeutung von Spurenelementen wie Zink Magnesium, Mangan und Kupfer für den menschlichen Organismus bewußt zu werden. Die vorwiegend intrazelluläre Lokalisation und die äußerst geringen Mengen, in denen diese Bioelemente im Körper vorkommen, haben deren frühe Erforschung sehr erschwert. Jedoch sind bereits seit einiger Zeit bestimmte klassische Zinkmangelsyndrome bekannt. So wurden schon im Jahre 1941 von FOLLIS et al. (24) bei einer Zinkmangelernährung von Ratten Parakeratosen verschiedener Schleimhäute, Hyperkeratosen der Haut und Verlust der Haarfollikel beschrieben. DIAMOND und HURLEY (12) beobachteten bei den Feten von Zinkmangelratten Schädigungen der Schleimhäute, Wachstumsverzögerungen und hohe Mißbildungsraten. Ebenfalls Wachstumsverzögerungen bei Kälbern und Lämmern wurden von MILLS et al. (44) beschrieben. BERGMANN et al. (3) untersuchten die Auswirkungen des Zinkmangels auf das enchondrale Knochenwachstum, wobei sie eine Verminderung des Knochenlängenwachstums und eine verzögerte Umwandlung des Knorpels in Knochen fanden. Eine verminderte Glukosetoleranz bei Zinkmangelratten wurde von HENDRICKS und MAHONEY beschrieben (33).

Im Nahen Osten tritt häufig ein Syndrom der Mangelernährung mit verzögerter sexueller Reifung und Zwergwuchs auf, das einem Zinkmangel zugeschrieben wird (55). SANDSTEAD et al. (62, 63)

fanden in den 60iger Jahren im unteren Niltal bei Untersuchungen bestimmter Personengruppen chronische Unterernährung mit Minderwuchs, Unterfunktion von Hypophyse und Gonaden, sowie Leber- und Milzvergrößerungen bei bestehendem Zink- und Eisenmangel. Diese Symptome konnten durch zink- und eisenhaltige Ernährung gebessert werden. Im sogenannten Shiraz-Experiment verglichen HALSTEAD et al. (31) zwei Gruppen von Männern und Frauen mit den typischen Symptomen der Minderernährung und der verzögerten sexuellen Reifung. Während die eine Gruppe eine normale, vollwertige Ernährung erhielt, bekam die andere Gruppe zusätzlich metallisches Zink in Kapseln. Bei dieser Gruppe wurde eine deutlich bessere Gewichtszunahme und eine schnellere sexuelle Reifung beobachtet.

Die Erforschung des Zinks im menschlichen Körper wurde wesentlich vorangetrieben durch die seit nunmehr ca. 10 Jahren verwendete Methode der Atomabsorptionsspektrophotometrie (48). Sie stellt ein sehr empfindliches, spezifisches, relativ einfaches und wenig störanfälliges Verfahren zum Nachweis selbst kleinster Mengen von Metallionen dar. So konnten mit ihrer Hilfe in den letzten Jahren weitere Erkenntnisse über die Verteilung des Zinks innerhalb der Zelle und zwischen den Geweben gewonnen werden.

Mittlerweile sind fast 70 Metalloenzyme bekannt, die das Zink als essentiellen Bestandteil enthalten. Einige davon wurden bereits eingangs erwähnt. Diese Enzyme nehmen zum Teil Schlüssel-

stellungen im Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel, im Aminosäurestoffwechsel, sowie in der Protein- und Nukleinsäurebiosynthese ein. So konnte zumindest für Bakterien gezeigt werden, daß so untrennbar mit der Zellteilung und der Proteinbiosynthese verknüpfte Transscriptionsenzyme wie die DNS-Polymerase und die RNS-Polymerase Zinkmetalloenzyme sind. In den Puffs der Riesenchromosomen von Drosophila konnte direkt gezeigt werden, daß Zinkionen knapp vor der DNS-Synthese unbedingt zu Verfügung stehen müssen (66).

Im Falle einer Zinkverarmung kommt es zur Aktivitätsabnahme vieler zinkabhängiger Enzyme. So konnten in den Geweben von Zinkmangeltieren eine Aktivitätsverminderung der Carboanhydrase, der Carboxypeptidase A, der NADH-Diaphorase, der Malat-Dehydrogenase und anderer Metalloenzyme nachgewiesen werden (56). Durch Zinkmangel kommt es bei Ratten zu einem verstärkten Eiweißkatabolismus, der in einer verminderten Proteinbiosynthese und in einer erhöhten oxydativen Desaminierung verschiedener Aminosäuren zum Ausdruck kommt (72). Diese essentielle Bedeutung des Zinks bei der Zellregeneration und der Proteinbiosynthese wird häufig in Zusammenhang gebracht mit einer gestörten Wundheilung bei Zinkmangel (53) und mit einer Reihe von chronischen Krankheiten, die mit einem erniedrigten Plasmazinkspiegel einhergehen, z.B. Lebercirrhose, perniziöse Anämie, Leukämie, Porphyrie, gastrointestinale Erkrankungen u.a. So wurde von FODOR et al. (22, 23) eine verminderte Proteinsynthese und

Wundheilungsstörungen im postoperativen Verlauf von gynäkologischen, chirurgischen und traumatisierten Patienten auf eine Hypozinkämie bei gleichzeitiger Hyperzinkurie zurückgeführt. Durch gezielte Zinksubstitution konnten diese Störungen offenbar gebessert und gleichzeitig der Plasmazinkspiegel normalisiert werden. Auch aus Tierversuchen kann man schließen, daß Wundheilungsstörungen, die bei Zinkmangelernährung auftreten, durch eine Zinksubstitution gebessert werden könnten (66). Bereits in den 60iger Jahren wurde von STRAIN et al. (71) festgestellt, daß es in heilendem Gewebe zu einer Anreicherung von Zink kommt. Nach Applikation von Zink fanden HENZEL et al. (35) bei normal verlaufender Wundheilung eine Akkumulation von Zink im Granulationsgewebe und der sich epithelisierenden Haut im Bereich der Operationswunden. Bei einer Gruppe von Patienten, bei denen Wundheilungsstörungen auftraten, konnte gleichzeitig ein Zinkmangel festgestellt werden. Nach Gabe von Zink zeigte sich eine deutlich verbesserte Wundheilung mit einer Erhöhung der Zinkkonzentration in dem sich regenerierenden Gewebe. Besonders bei Verbrennungen, bei denen es zu großen Zinkverlusten kommt, scheint die Zinksubstitution großen Wert für die Reepithelisation zu besitzen (66).

Inzwischen liegen auch eine Reihe von Berichten über einen Abfall des Plasmazinks und eine Zunahme der Zinkausscheidung im Urin während der postoperativen Phase vor (17, 28). Es scheint dabei ein gewisser Zusammenhang mit der Schwere des operativen Traumas gegeben zu sein (67).

Hierbei ist aber noch nicht geklärt, in welchem Ausmaß auch Streßbedingungen im weiteren Sinne während Operation und Narkose eine Rolle spielen, die ja per se ebenfalls zu einem Absinken des Plasmazinks führen.

Auch während bakterieller und viraler Infekte und bei Endotoxinämie kommt es zu einem Abfall des Plasmazinks (2). Nach i.v. Injektion eines aus peritonealen Kaninchenleukozyten stammenden endogenen Pyrogens oder nach Endotoxininjektion verschiedenster Erreger beobachteten KAMPFSCHMIDT und UPCHURCH (37) einen rapiden Zink- und Eisenabfall im Plasma. PEKAREK und BEISEL (50) isolierten aus polymorphkernigen Leukozyten einen hitzelabilen "leucocytic endogenous mediator" (LEM). Dieser wird innerhalb zweier Stunden nach intraperitonealer Injektion von entzündungsinduzierenden Substanzen aus Leukozyten freigesetzt und verursacht einen rapiden Abfall im Plasmazink- und -Eisenspiegel. Das Erscheinen von "LEM" kann als eine der ersten Antworten des Organismus bei Infektionen oder Entzündungen gewertet werden.

Inzwischen liegen eine Reihe von Berichten vor, nach denen es auch bei starken Streßeinwirkungen im weitesten Sinne zu einem akuten Abfall des Plasmazinks kommt. Die Untersuchungen deuten dabei auf einen Zusammenhang zwischen ACTH-Ausschüttung, Nebennierenrindenhormonen und Plasmazinkspiegel hin. Zu den offenbar klarsten Ergebnissen kam dabei FALCHUK (16). Er fand bei Infu-

sion von ACTH in biologischen Dosen einen rapiden Abfall des Plasmazinkspiegels. Daß dieser Abfall durch die Wirkung des ACTH zustandekommt, schließt er daraus, daß dieser Effekt nach ACTH-Infusion auch bei adrenalektomierten Patienten in gleicher Weise auftritt. Der Autor konnte dabei auch nachweisen, daß der Abfall des Plasmazinks auf eine Verminderung des Zinkgehalts in der Albuminfraktion zurückzuführen ist, wogegen der Zinkgehalt des alpha-2-Makroglobulins und der gamma-Globuline unverändert bleibt. Wenn man davon ausgeht, daß bei Injektion von Pyrogenen und Endotoxin bzw. im Stadium akuter Infekte eine vermehrte ACTH-Ausschüttung zustandekommt, so könnte ein mit dem Abfall des Plasmazinkspiegels gleichzeitiges Auftreten von LEM eher ein paralleler Vorgang als die Ursache dafür darstellen. Ganz allgemein läßt sich aus dem bis dato bekannten sagen, daß der Plasmazinkspiegel ein sehr empfindlicher und früher Indikator für eine Vielfalt pathologischer Vorgänge im menschlichen Organismus ist.

## 4.2 Theoretisches Dilutionsmodell und in-vitro-Untersuchungen

Die normale Zinkkonzentration im menschlichen Plasma liegt, wie bereits erwähnt, bei 80-100 µg/100 ml. Etwa ein Drittel davon ist relativ fest an ein alpha-2-Makroglobulin gebunden (27, 57), während die restlichen zwei Drittel nahezu ausschließlich an Albumin gebunden sind. Nur ca. 2-8% des gesamten Plasmazinks sind an Aminosäuren gebunden und damit ultrafiltrabel (57, 76). Untersuchungen von HENKIN und SMITH (34)

deuten darauf hin, daß an Stelle des Albumins eher ein Präalbumin (retinol-binding-protein) mit ähnlich niedrigem Molekulargewicht die erwähnten zwei Drittel des Plasmazinks binden könnte. Die Bindung an dies Albumin bzw. Präalbumin ist nicht besonders fest, so daß das Albumin und die Aminosäuren miteinander in Konkurrenz um das Zinkion stehen. Insbesondere spielen dabei Cystein und Histidin, die zusammen die Hälfte des an Aminosäuren gebundenen Zinks binden, die größte Rolle, in geringerem Maße auch Glutamin, Threonin, Cystin und Lysin (25, 29, 57).

Wie bereits erwähnt, beträgt die im Plasma zirkulierende Menge des Zinks nur 22% des im Blut befindlichen Zinks, d.h., auf die Erythrozyten entfallen rund 75% des gesamten Zinks im Blut, wobei die durchschnittliche Zinkkonzentration in den Erythrozyten ca. 1500 µg/100 ml Erythrozyten, gegenüber einem Plasmawert von ca. 100 µg/100 ml Plasma, beträgt (9, 59). Bereits daraus kann man ersehen, daß der größte Teil des Körperzinks intrazellulär lokalisiert ist. Diese quantitativ fast ausschließliche Lokalisation des Körperzinks innerhalb der Zellen wird, wie eingangs erwähnt, noch vielfältiger durch ein breites Spektrum sehr variabler Gewebskonzentrationen in den verschiedenen Organen (35, 60, 73).

Aus dem hier Gesagten muß man schließen, daß die biologische Bedeutung des Zinks sowie seine

Funktion im menschlichen Organismus innerhalb der Zelle liegen muß, und daß man folglich durch die Beobachtung von Veränderungen des Plasmazinkspiegels nur einen begrenzten Einblick in den Zinkhaushalt gewinnen kann. Gleichwohl muß man unterstellen, daß die im Blut befindlichen 1-2% des Gesamtzinks, besonders aber das im Plasma zirkulierende, austauschbare Zink, die entscheidende Größe in der Verteilung und im Austausch des Zinks zwischen den Geweben darstellt. Diese wichtige Funktion des Plasmazinks für die Kommunikation und Regulation im Zinkhaushalt in Verbindung mit der biologischen Bedeutung des Zinks lassen eingehende Beobachtungen des Plasmazinkspiegels klinisch relevant und nötig erscheinen.

Betrachtet man nun die Plasmazinkspiegel, so muß man dabei berücksichtigen, daß Substanzen, die quantitativ fast ausschließlich in einer an das Protein gebundenen Form vorliegen, wie das Zinkion, sich primär in ihren Konzentrationen in eben der gleichen Weise verhalten bzw. verändern müssen wie das Protein, an das sie gebunden sind. Eine Veränderung des Plasmazinkspiegels darf also erst sekundär auf andere Vorgänge als auf die Dilution der Plasmaproteine, also etwa auf eine Umverteilung des Zinks in die Gewebe, bezogen werden. Da man in vivo generell mit Dilution oder Konzentration der Plasmaproteine rechnen muß (z.B. bei Infusion, Blutung, Narkose und Operation), muß man Veränderungen des Zinkspiegels immer in Relation

zur Änderung des Plasmaproteinspiegels betrachten. Das bedeutet, daß z.B. bei Erniedrigung des Plasmaproteinspiegels durch Infusion isotoner Kochsalzlösung auf 80% der Plasmazinkspiegel sich ebenfalls auf 80% reduzieren müßte, sofern keine zusätzlichen Einflüsse auftreten.

Bei einer "isotonen Hämodilution" (im Gegensatz zur klinischen isovolämischen präoperativen Hämodilution mit Plasmaproteinlösungen) kann das Ausmaß der Dilution der Plasmaproteine nicht an Veränderungen des Hämatokrits abgelesen werden, da sich der Hämatokrit und die Proteinkonzentration bei isotoner Dilution disproportional verändern (Abb. 1 und 2). Man kann also nicht einfach davon ausgehen, daß z.B. bei einem Abfall des Hämatokrits auf die Hälfte die Proteinkonzentration ebenfalls auf die Hälfte abfallen wird. Wie wir gezeigt haben, ist es vielmehr so, daß, in Abhängigkeit vom Ausgangshämatokrit, bei einer isotonen Dilution die Proteinkonzentration überproportional stärker abfällt als der zugehörige Hämatokrit. Umgekehrt ergibt sich, in Abhängigkeit vom Ausgangshämatokrit, bei isotoner Konzentration (d.h. bei Entzug isotoner Flüssigkeit, z.B. durch Diuretika) ein überproportional stärkerer Anstieg der Proteinkonzentration gegenüber dem Hämatokrit.

Die Relevanz dieses Phänomens für die Klinik sollte in den Veränderungen des kolloidosmotischen Drucks (KOD) im Plasma liegen, wobei die Hämokonzentration von besonderem Interesse sein könnte.

DEMLING und WILL (13) fanden nach Gabe von Furosemid am Schaf eine Verminderung des pulmonalen Lymphflusses, die offenbar einer nennenswerten Diurese zeitlich vorausging. Die Autoren schlossen daraus auf eine extrarenale, nicht-diuretische Wirkung des Furosemids im Sinne einer Verminderung der Filtration von Flüssigkeit aus den Lungenkapillaren ins Lungeninterstitium. Sie vermuteten als Ursache hierfür eine Abnahme des pulmonal-venösen Gefäßwiderstandes, der zur Abnahme des hydrostatischen Kapillardrucks und zur verminderten Auswärtsfiltration führen würde. Dieser hämodynamische Effekt des Furosemid konnte allerdings von DEMLING und WILL durch Meßwerte nicht belegt werden. Wir halten es für möglich, daß die verminderte Flüssigkeitsfiltration aus den Lungenkapillaren unter Furosemid durch eine überproportionale Erhöhung des kolloidosmotischen Drucks im Plasma verursacht werden könnte. Vorbedingung wäre allerdings eine, wenn auch quantitativ nicht sehr erhebliche Diurese im Sinne einer "isotonen Hämokonzentration". Dabei würde die Proteinkonzentration und damit der KOD des Plasmas durch den isotonen Flüssigkeitsverlust durch die Niere rasch ansteigen und damit eine Flüssigkeitsverschiebung in Richtung intravasal begünstigen, bzw. die Auswärtsfiltration drosseln. Wie man aus Abbildung 2 ersehen kann, würde z.B. eine isotone Urinausscheidung, die zu einer Reduktion des Blutvolumens auf 90% führen würde, bei einem Hämatokrit von 40 Vol% die Proteinkonzentration des Plasmas und damit

den KOD bereits auf 120% ansteigen lassen.

Bei unseren in-vitro-Messungen bei isotoner Hämodilution ergab sich eine geringe Differenz zwischen dem gemessenen Hk(IST)Wert und dem vorausberechneten Hk(SOLL)Wert. Dabei lag Hk-IST bei einer Dilution auf 150% des Blutvolumens etwa um 1% unter Hk-SOLL (Abb. 3). Diese Divergenz könnte am ehesten durch einen gerichteten Verdünnungsfehler zustandekommen. Wir arbeiteten mit Auslaufpipetten, von denen wir annehmen müssen, daß aufgrund der höheren Viskosität etwas mehr Blut in der Pipette verblieben ist, als dies bei einer wäßrigen Flüssigkeit der Fall gewesen wäre. Die zuwenig einpipettierte Menge an Vollblut würde für diese IST-SOLL-Hämatokritdifferenz von etwa 1% 0,15 ml oder 3% des eingesetzten Blutvolumens betragen, sofern die einpipettierten Dilutionsvolumina korrekt waren, was wir unterstellen wollen.

Die von uns gefundene Abnahme des MCHC (Abb. 5) bedeutet ein geringes Schwellen der Erythrozyten mit fortlaufender Dilution, und hätte den Hk-IST-Wert minimal über den Hk-SOLL-Wert bringen müssen. Diese Schwellung der Erythrozyten war jedoch zu gering, um den erwähnten Pipettierfehler ausgleichen zu können. Diese Divergenz von Hk-IST und Hk-SOLL kann die ebenfalls beobachtete geringfügige Differenz zwischen der gemessenen Plasmaproteinkonzentration (Prot-IST) und der errechneten Plasmaproteinkonzentration (Prot-SOLL) nicht beeinflußt haben, da der SOLL-Proteinwert nur über den gemessenen initialen Ausgangshämatokrit ($Hk_1$) der Vollblut-

probe berechnet wurde.

Der gemessene Protein (IST-Wert) lag bei allen Graden der Dilution etwa 1% über den vorhergesagten Proteinwerten. Diese Differenz war statistisch zu sichern (gepaarter t-Test). Diese geringfügige Diskrepanz zwischen gemessenem und vorgesagtem Proteinwert stellt zwar das von uns vorgestellte theoretische Dilutionsmodell keineswegs in Frage, es wäre jedoch von theoretischem Interesse, mögliche Ursachen dafür zu finden. Welche Ursachen kann also die Divergenz von Prot-IST und Prot-SOLL haben?

a. Der von uns oben vermutete Pipettierfehler hätte zu einer relativ zu starken Dilution der Plasmaproteine führen müssen und kommt daher als Ursache der hier gefundenen Diskrepanz nicht in Betracht, denn die gefundenen IST-Werte lagen ja über den vorausgesagten SOLL-Werten.

b. Man könnte annehmen, daß Meßfehler durch eine Unlinearität der Eichkurve für die Extinktion am Fotometer bei der Biuretmethode entstehen können. Dies wurde von uns durch Messung von Verdünnungsreihen und durch Erstellung einer Eichkurve mit Proteinkonzentration zwischen 1 und 6 g% ausgeschlossen.

c. Veränderungen der Erythrozytenmorphologie durch osmotische Wasserflüsse können entstehen, wenn die Dilution nicht absolut isoton erfolgt, d.h. wenn die zugesetzte Dilutionslösung eine höhere oder niedrigere

Osmolalität als das Probandenblut hat. Besitzt nämlich die Dilutionslösung eine höhere Osmolalität, so wird der einzelne Erythrozyt im Vergleich zu seiner Umgebung eine geringere osmolare Konzentration aufweisen und damit relativ hypoton gegenüber dem diluierten Plasma werden. Da die Erythrozytenmembran für Wasser frei permeabel ist, entsteht durch diesen osmotischen Gradienten ein Wasserfluß aus dem relativ hypotonen Erythrozyten in das nun nach Dilution relativ hypertone Plasma bis sich die Erythrozytenosmolalität und die Plasmaosmolalität wieder einander angeglichen haben. In die entgegengesetzte Richtung verläuft der osmotisch bedingte Wasserfluß dann, wenn die zugesetzte Dilutionslösung eine niedrigere Osmolalität als die zu diluierende Blutprobe besitzt.

Über die osmotischen Verhältnisse bei unseren in-vitro-Untersuchungen gibt die gemessene Plasmaosmolalität Aufschluß (Abb. 5). Sie zeigt bis zum Dilutionsgrad von 150% einen statistisch sicheren, kontinuierlichen Anstieg um etwa 2 mosm/kg, d.h., man muß hier annehmen, daß im Mittel aller Untersuchungen die Osmolalität der Dilutionslösung über der Ausgangsosmolalität des Probandenplasmas gelegen hat. Diese war im Mittel 279,1 $\pm$ 4,9 mosm/kg. Nachdem die mittlere Osmolalität der diluierten Blutproben bis zur Dilution von 150% auf etwa 281 mosm/kg anstieg, sollte unsere Dilutions-

lösung eine Osmolalität von etwa 284 mosm/kg gehabt haben, was wir tatsächlich bei der von uns verwendeten physiologischen Kochsalzlösung fanden. Es wurde also offenbar im Mittel eine minimal hypertone Dilutionslösung zugesetzt. Die Erythrozyten hätten infolgedessen etwas Wasser abgeben, also "schrumpfen" sollen, und gleichzeitig das Plasma durch den geringen osmotischen Wasserfluß weiter diluieren sollen, so daß die Plasmaproteinkonzentration evtl. unter den Sollwert hätte fallen sollen. Das Gegenteil ist aber der Fall. Dies geht auch daraus hervor, daß die Erythrozyten nicht etwa schrumpften, sondern ihr Volumen sogar geringfügig erhöhten, wie man aus dem Abfall des MCHC erkennen kann (Abb. 5). In den von uns durchgeführten in-vitro-Untersuchungen müssen also die zweifellos stattgehabten osmotischen Wasserflüsse vom Erythrozyten in das Plasma überlagert worden sein durch einen quantitativ bedeutenderen Vorgang, welcher den umgekehrten Effekt, nämlich eine Schwellung des Erythrozyten herbeigeführt hat.

d. Dieser Vorgang könnte, im Gegensatz zum osmotischen Wasserfluß, in einer Aufnahme von Wasser und Natrium in den Erythrozyten bestehen, was im Verlauf der Dilution in vitro zu einem geringen Schwellen der Erythrozyten führen würde, wie dies an dem tatsächlich beobachteten Absinken des MCHC ersichtlich wird. In diesem Falle würde dem Plasmaraum in der Vollblutprobe im Reagenzglas etwas Wasser zusammen mit Natrium entzogen, und die Plasmaproteine würden dadurch ein wenig "konzentriert". Damit würde tatsächlich die nach Dilution gemessene Proteinkonzentration

geringfügig über dem vorausberechneten Protein-SOLL-Wert liegen. Ein Fluß von Wasser mit Natrium bei Verdünnung einer Vollblutprobe in vitro mit relativ großen Volumina einer isotonen Kochsalzlösung ist durchaus vorstellbar. Wir haben Berechnungen zur Höhe dieses Flusses an Wasser und Natrium und seiner möglichen Effekte auf die nach Dilution gemessene Plasmaproteinkonzentration durchgeführt, die sich auf die Veränderungen des MCHC stützten. Diese Kalkulationen sollen hier im Einzelnen nicht wiedergegeben werden. Sie führten zu dem Ergebnis, daß, nach Dilution auf 150%, der SOLL-Proteinwert sich im Mittel durch diese Korrektur von 53,44% auf 53,72% erhöht, und damit eine Annäherung an den gemessenen Protein(IST)Wert von 54,59% gegeben ist. Wir müssen aber abschließend feststellen, daß diese Annäherung nicht ausreicht, um die zwar geringe, aber doch statistisch signifikante und gerichtete Abweichung des gemessenen IST-Proteinwerts von 0,9% über den berechneten SOLL-Proteinwert endgültig zu erklären.

In Abb. 5 und 6 hatten wir gezeigt, daß unter Dilution in vitro die Plasmazinkkonzentration relativ stärker als die Plasmaproteinkonzentration abfällt, wobei die zugegebene Dilutionsflüssigkeit praktisch zinkfrei war. Bei der Blutvolumenerhöhung auf 150% liegt der Plasmazinkspiegel bei 51,1% des Ausgangswerts, während die Plasmaproteinkonzentration, wie oben dargestellt, nur auf 54,6% des Ausgangs-

werts abgefallen war. Dies Verschwinden des Zinks aus dem Plasma während der Dilution wird auch an dem Quotienten Mikrogramm Zink pro Gramm Protein deutlich, der von 13,80 im Nativplasma auf 12,95 bei 150% Dilution absinkt (Abb. 5). Für diesen geringen Zinkverlust, bezogen auf die Plasmaproteinkonzentration, haben wir keine befriedigende Erklärung. Einerseits wäre eine Adsorption von Zink an die Plastikgefäße denkbar. Auf der anderen Seite könnte diese relativ geringe Menge an Zink auch während der Dilution in die Erythrozyten aufgenommen worden sein. Die Zinkkonzentration in den Erythrozyten wurde in den vorliegenden Untersuchungen nicht gemessen.

4.3 Änderungen des Blutvolumens in der HNO-Gruppe

Bei unseren HNO-Patienten, die während der im Mittel dreistündigen Operationszeiten keinen meßbaren Blutverlust hatten und keine Infusionstherapie erhielten, beobachteten wir, wie aus Abb. 10 erinnerlich, einen sicheren Abfall von Hb und Hk unmittelbar mit Narkosebeginn. Diese Parameter blieben während der ersten zwei Operationsstunden praktisch unverändert erniedrigt, gingen während der letzten Operationsstunde in Richtung Ausgangswert und erreichten diesen wieder in der frühen Aufwachphase. Der MCHC-Wert blieb während der gesamten Beobachtungszeit unverändert, d.h., die Erythrozyten änderten ihr Volumen nicht.

Aus Veränderungen der Hämatokritwerte ($Hk_1$ und $Hk_2$) kann ohne äußeren Blutverlust auf Zu- oder

Abnahmen des Plasmavolumens und damit des Blutvolumens geschlossen werden. In den beschriebenen Untersuchungen muß daher, wie in Abb. 12 dargestellt, das Plasmavolumen der HNO-Patienten mit Narkoseeinleitung innerhalb von 30 Minuten um rund 4,5% des Blutvolumens oder im Mittel um rund 250 ml zugenommen haben, um dann während der gesamten Operationszeit erhöht zu bleiben und erst im Aufwachraum den Normalwert wieder zu erreichen. Wie aus Abb. 11 erinnerlich, deckt sich die tatsächlich gemessene mittlere Plasmaproteinkonzentration während Narkose und Operation hervorragend mit den Mittelwerten der über unser theoretisches Dilutionsmodell für jeden einzelnen Patienten und jeden Meßpunkt kalkulierten Sollwerten. Das bedeutet, daß unsere HNO-Patienten während Narkose und Operation dem theoretischen Modell der "isotonen" Hämodilution genügten, d.h., dem Zusatz von isotoner Dilutionslösung, in diesem Falle interstitieller Flüssigkeit, zu Vollblut. Nennenswerte Zunahmen oder Abnahmen der intravasalen Proteinmenge erfolgten also offenbar während dieser 3 1/2 Stunden nicht.

Eine andere theoretische Möglichkeit für die Abnahme des Hämatokrits wäre die Änderung des arteriellen Hämatokrits im Verhältnis zum "Ganzkörperhämatokrit", z.B. durch "Sequestration", also "Stillegung" von Erythrozyten in bestimmten Gebieten der Zirkulation. In diesem Fall würde sich natürlich das Plasmavolumen nicht ändern, und damit müßte die Plasmaproteinkonzentration unverändert bleiben. Da bei unseren HNO-Patienten

mit Einleitung der Narkose Hämatokrit und Plasmaproteinkonzentration sich aber gleichsinnig und sozusagen "im richtigen Verhältnis" zueinander änderten, muß die Möglichkeit von Veränderungen des peripheren Hämatokrits zum "Ganzkörperhämatokrit" bei unseren Untersuchungen nicht in Betracht gezogen werden.

Untersuchungen zur Frage der Beeinflussung des Plasma- bzw. Blutvolumens durch Narkose (und Operation) sind noch relativ spärlich und gut überschaubar. PRICE et al. (58) fanden in einer sehr sorgfältigen Studie am Menschen mit Messung des Erythrozytenvolumens mit Cr-51-markierten Erythrozyten und des Plasmavolumens mit Evans-Blue eine Zunahme des Plasmavolumens um 6% nach Prämedikation mit Morphin, eine Abnahme des Plasmavolumens um 9% in tiefer Cyclopropannarkose, eine Abnahme des Plasmavolumens um 5% in Äthernarkose und eine sichere Zunahme des Plasmavolumens um 3% unter Thiopental-Lachgasnarkose. Sie hielten den peripheren Venendruck für die Hauptbezugsgröße für Veränderungen des Plasmavolumens. PAYNE et al. (49) fanden am Menschen nach 10 Minuten Narkose mit Halothan in Sauerstoff eine Zunahme des Blutvolumens von 4,9 auf 5,6 l (+ 14%, $p < 0,05$), gleichzeitig fiel der Blutdruck ab. GRABLE et al. (26) beschrieben nach 30 Minuten Cyclopropannarkose eine Zunahme des Plasmavolumens, die nicht sicher war, um 4% und nach 30 Minuten Halothan eine Zunahme des Plasmavolumens um 12%. MORSE et al (45) fanden bei Freiwilligen nach 40, 60 und 100 Minuten Halothannarkose keine Veränderungen des Blut- oder Plasmavolumens.

O´BRIEN und HEATH (46) sahen bei Schafen unter Halothan, Cyclopropran und Thiopental keine sicheren Veränderungen des Plasmavolumens. BOND und PARSONS (5) berichteten bei 12 Patienten nach relativ kurzer Halothannarkose über eine sichere Abnahme von Hämoglobinkonzentration und Hämatokrit, die einer Blutvolumenerhöhung um 2,9% entsprechen. Gleichzeitig fanden sie eine Abnahme der Plasmaproteinkonzentration um 3,5%, die dem von uns beschriebenen Dilutionsmodell relativ gut entsprechen würde. Die Autoren vermuteten aufgrund dieser Befunde eine Zunahme des Plasmavolumens durch "endogene" Hämodilution. RUDOLPH et al (61) beschrieben Veränderungen bei Narkosen für Angiografien mit Halothan und NLA, bei denen sie sichere Abnahmen des Hämatokrits und der Plasmaproteinkonzentration beobachteten. Die angegebenen Hämatokritwerte würden eine Zunahme des Blutvolumens um 4,5% unter NLA und um 2,4% unter Halothannarkose ergeben. Die mitgeteilten Veränderungen der Plasmaproteinkonzentration würden ebenfalls gut in unser theoretisches Dilutionsmodell passen.

FINSTERER et al. (18, 19) zeigten, daß nach Volumenexpansion mit isotoner Kochsalzlösung am wachen Hund und anschließenden sechsstündigen Lachgas-, Thiopental-, Halothan- und Methoxyflurannarkosen Plasmavolumen und intravasale Proteinmenge im Mittel aus 21 Untersuchungen um rund 20% gegenüber dem Wachwert unmittelbar vor Narkosebeginn abgefallen waren, während die Retentionen für Wasser und Natrium praktisch unverändert blieben. Die Autoren vermuteten einen

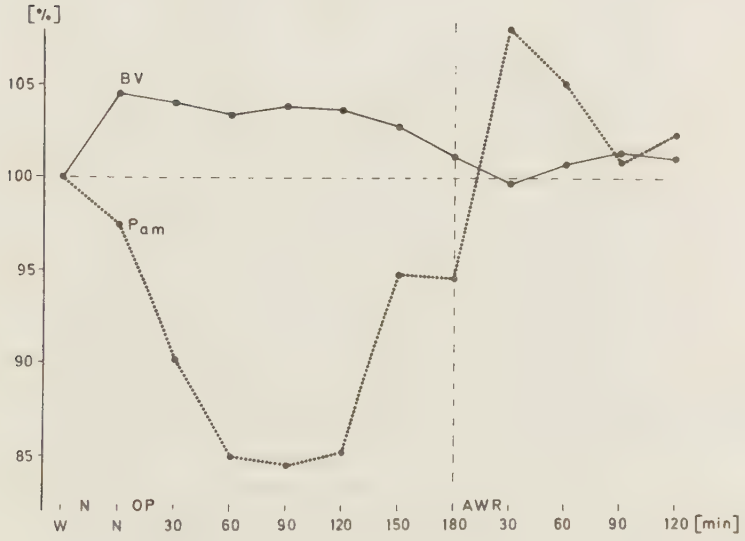
verminderten Lymphfluß und/oder eine vermehrte kapilläre Filtration von Wasser und Protein als Ursachen dieser Plasmavolumenverluste. Diese Frage wurde von SCHAD und BRECHTELSBAUER (64, 65) aufgegriffen. Sie zeigten an Hunden mit Lymphkathetern, daß Halothannarkose ohne vorherige Volumenexpansion zu keinerlei Veränderungen des Plasmavolumens und der intravasalen Proteinmenge führte, da Lymphtransport und kapilläre Filtration der Proteine nahezu in gleichem Maße unter Narkose abnahmen. Nach 4-6 Stunden Pentobarbitalnarkose trat am nichtvolumenexpandierten Tier hingegen eine Abnahme des Plasmavolumens um 10% auf, da hier die kapilläre Filtration im Bereich der Wachwerte lag, während die Lymphtransporte deutlich eingeschränkt waren. Wurde vor Narkosebeginn eine Volumenexpansion durchgeführt, so trat unter Halothan wiederum eine massive Reduktion des Lymphflusses ein, während die kapilläre Filtration über drei Stunden unverändert weiterlief. Dadurch wurde das Plasmavolumen um 11% reduziert. Zusammenfassend ergeben die Befunde von SCHAD und BRECHTELSBAUER also, daß unter Narkose generell der Lymphfluß und damit der Rücktransport von Plasmaproteinen aus dem Interstitium in den Intravasalraum reduziert wird. Wird nun nicht gleichzeitig auch die kapilläre Filtration der Proteine in ähnlicher Weise eingeschränkt, so muß zwangsläufig eine Abnahme des Plasmavolumens und der intravasalen Proteinmenge resultieren.

Zur Frage der Beeinflussung des Plasmavolumens durch Narkose leisteten schließlich noch LINDERKAMP und DEHNERT-HILSCHER (41) einen Beitrag. Sie fanden bei 37 Patienten eine Zunahme des Plasmavolumens um im Mittel etwa 2% 20 Minuten nach Einleitung einer NLA. Somit würde die bei unseren HNO-Patienten bereits nach 30minütiger Narkose mit Thiopental, Lachgas, Dehydrobenzperidol und Fentanyl beobachtete sichere Zunahme des Blutvolumens um rund 4,5% durch Befunde von PRICE et al. PAYNE et al., GRABLE et al., BOND und PARSONS, RUDOLPH et al. und LINDERKAMP und DEHNERT-HILSCHER bestätigt. Die Ursache dieser Blutvolumenzunahme unter Narkose ist jedoch nicht klar. Nach den Befunden von SCHAD und BRECHTELSBAUER muß man annehmen, daß auch bei unseren Patienten der Lymphfluß abgenommen hat. Eine Zunahme des Plasmavolumens durch vermehrten Lymphfluß ist somit extrem unwahrscheinlich und hätte auch nicht nach nur 30 Minuten Narkose zum Maximalwert geführt. Man muß somit annehmen, daß die "endogene" Hämodilution unserer HNO-Patienten durch geänderte Wasserflüsse an den Kapillarwänden zustande gekommen ist, dergestalt, daß vermehrt interstitielles Wasser nach intravasal gelangte, vermutlich verursacht durch erniedrigte intrakapilläre hydrostatische Drucke mit verminderter Filtration am arteriolären Kapillarschenkel und vermehrter Reabsorption am venolären Schenkel. Daß diese vermutete Abnahme des hydrostatischen Kapillardrucks primäre Folge einer Erniedrigung des arteriellen Mitteldrucks gewesen sein könnte, ist nach Abb. 23 eher unwahrscheinlich, in der die Mittelwerte des arteriellen Mitteldrucks zu den verschiedenen Meßzeitpunkten, rekonstruiert

aus den Anästhesieprotokollen, im Vergleich zum zeitlichen Verlauf der mittleren Blutvolumenveränderung dargestellt sind. Es ist ersichtlich, daß die Blutvolumenveränderung zu einem Zeitpunkt ihren Maximalwert hatte, als der arterielle Mitteldruck kaum verändert war. Als jedoch in späteren Phasen der Operation der arterielle Mitteldruck deutlich abfiel, war die Blutvolumenveränderung konstant. Man kann daher, ähnlich wie PRICE et al. (58), vermuten, daß der arterielle Mitteldruck ohne entscheidenden Einfluß auf den hydrostatischen Kapillardruck ist, und daß dieser vielleicht eher vom peripher-venösen Druck beeinflußt wird. Dieser wurde in unseren Untersuchungen nicht gemessen.

Die Rückkehr des Blutvolumens in der frühen Aufwachphase ist, wie Abb. 23 verdeutlicht, mit einem Anstieg des arteriellen Mitteldrucks auf etwa 110% vom Ausgangswert vergesellschaftet. Dazu ist aus Abb. 11 ersichtlich, daß zu diesem Zeitpunkt die gemessenen Plasmaproteinwerte unter die SOLL-Werte sanken, d.h., hier war das einfache Dilutionsmodell nicht mehr erfüllt. Es ist hier anzunehmen, daß mit Erwachen aus der Narkose und deutlichem Blutdruckanstieg eventuell auch der periphere Venendruck und damit der hydrostatische intrakapilläre Druck wieder anstieg. Damit hätte die kapilläre Auswärtsfiltration wieder zugenommen und entsprechend das Blutvolumen abgenommen. Das Abweichen der gemessenen Plasmaproteinkonzentration unter die SOLL-Werte müßte dann so erklärt werden, daß auch vermehrt Eiweiß durch kapilläre Filtration in der frühen Aufwachphase aus dem Intravasalraum

Abbildung 23:
Veränderungen des arteriellen Mitteldrucks (Pam) und des errechneten Blutvolumens (BV) in Prozent vom Kontrollwert in der HNO-Gruppe.



verloren ging und nicht im gleichen Maße durch den Lymphfluß rücktransportiert wurde.

## 4.4 Plasmazinkspiegel der beiden Untersuchungsgruppen

Normale Plasmazinkspiegel in unserem Labor liegen bei 95,3 $\pm$ 8,4 µg/100 ml mit einer Streuung von 84 bis 109 µg/100 ml. BRIGGS (8) gab Normalwerte von 99 $\pm$ 14 an, FODOR (22) 93,4 $\pm$ 6,2, HALSTED und SMITH (30) 96 $\pm$ 12 mit einer Streuung von 72 bis 115 µg/100 ml, LINDEMANN (40) 96 $\pm$ 1,2, HALLBÖÖK und HEDELIN (28) 91 $\pm$ 11 und FALCHUK (16) 96 $\pm$ 20. Der Plasmazinkspiegel scheint unter Normalbedingungen eine sehr stabile Größe zu sein, die demnach vermutlich durch wirkungsvolle Regelkreise konstant gehalten wird, wobei man über diese noch keine Vorstellung hat. Differenzen zwischen männlichen und weiblichen Individuen scheinen nicht zu bestehen, ebenso keine Tagesschwankungen. Während LINDEMANN (40) und HALLBÖÖK (28) eine Altersabhängigkeit annehmen, dergestalt, daß der Plasmazinkspiegel mit steigendem Lebensalter abnimmt, wird diese von anderen Autoren bestritten. Offenbar kann eine Vielzahl von pathologischen Situationen zur Reduktion des Plasmazinkspiegels führen, so etwa Lebercirrhose (7) und andere Lebererkrankungen, akute und chronische Infektionen, Neoplasien und Myocardinfarkt. Bei Ausheilen dieser Erkrankungen steigt auch der Plasmazinkspiegel wieder auf den Normalwert (16). Auch während der Schwangerschaft und unter der Einnahme oraler Kontrazeptiva scheint der Plasmazinkspiegel auf 60-80 µg/100 ml erniedrigt zu sein (8, 30). Besonders ausgeprägte Abnahmen des Plasmazinkspiegels scheinen in den ersten

postoperativen Tagen nach großen chirurgischen Eingriffen und bei Patienten unter den Bedingungen der Intensivpflege aufzutreten (22, 28, 40, 67). Hier haben wir selbst des öfteren Werte zwischen 20 und 40 µg/100 ml gemessen. Nach unseren eigenen Befunden und nach den Berichten der Literatur möchten wir die untere Grenze für Normalwerte des Plasmazinkspiegels bei 80 µg/100 ml annehmen. Möglicherweise liegt dieser Wert noch etwas tiefer.

Unsere Befunde zur Frage der Beeinflussung des Plasmazinkspiegels durch Narkose und Operation sollen anhand der Abb. 7 - 9 und 12 - 13 rekapituliert werden. Der Kontrollwert lag in der Abdominalgruppe bei 75,9 $\pm$ 15,6 und in der HNO-Gruppe bei 84,7 $\pm$ 8,7 µg/100 ml. 8 Patienten (oder etwa die Hälfte) in der Abdominalgruppe hatten Ausgangswerte unter 80 µg/100 ml, der niedrigste Kontrollwert lag bei 42,9 µg/100ml. Dagegen hatten nur 4 Patienten der HNO-Gruppe einen Ausgangswert unter 80 µg/100 ml. Hier lag der niedrigste Kontrollwert bei 66,8 µg/100 ml. Bei allen Patienten der Abdominalgruppe kam es zum Abfall des Plasmazinkspiegels während des Beobachtungszeitraums, während zwei Patienten der HNO-Gruppe leichte Anstiege (von 66,8 auf 70,0 bzw. von 83,8 auf 86,0 µg/100 ml) zeigten. Wie aus Abb. 8 erinnerlich, war der Plasmazinkspiegel in der Abdominalgruppe bereits nach etwa 45 Minuten Narkose auf etwa 83,5% des Kontrollwerts abgefallen. Er fiel bis zum Operationsende auf im Mittel 71% und in der zweiten postoperativen Stunde sogar auf 63%

der Kontrolle. Bei den HNO-Patienten fiel der Plasmazinkspiegel während etwa 35 Minuten Narkose hochsignifikant auf etwa 95% des Ausgangswerts, bis zum Operationsende auf 88% und am Ende der zweiten postoperativen Stunde auf 86%.

Diese Abfälle des Plasmazinkspiegels unter Narkose, Operation und im Aufwachraum müssen nun zunächst daraufhin überprüft werden, inwieweit sie allein durch Dilution der Plasmaproteine zustande gekommen und damit nicht eigentlich "echt" sind. Dazu hatten wir in Abschnitt 3.2.3 dargelegt, daß aufgrund unserer Ergebnisse die Beurteilung der Dilution in der Abdominalgruppe nicht mit letzter Sicherheit erfolgen kann, da nur die Hämoglobinkonzentration, nicht aber Hämatokrit und Plasmaproteinkonzentration gemessen wurde. So hatten wir in Abb. 9 unter Annahme eines konstanten mittleren MCHC über die Beobachtungszeit mit Hilfe unseres theoretischen Dilutionsmodells eine Soll-Protein-Kurve angegeben, von der allerdings nur vermutet werden kann, daß sie in etwa dem tatsächlichen Verlauf der mittleren Plasmaproteinkonzentration bei diesen Patienten entspricht. Würde diese Annahme zutreffen, so hätte bei unseren Patienten der Abdominalgruppe die Proteinkonzentration unter Narkose und Operation sogar geringgradig stärker abgenommen als der gemessene Plasmazinkspiegel. Es würde somit kein Grund bestehen, anzunehmen, daß die Abnahme des Plasmazinkspiegels bei der Abdominalgruppe andere Ursachen als die Dilution der Plasmaproteine gehabt hat. Wir möchten jedoch aufgrund der fehlenden Befunde zur Frage der tatsächlichen Dilution der Plasma-

proteine bei den Abdominalpatienten diesen Schluß nicht ziehen. Die Frage, ob bei großen bauchchirurgischen Eingriffen der Abfall des Plasmazinkspiegels rein dilutionsbedingt ist oder auch durch ein "Abwandern" des Zinks von Plasmaproteinen mitverursacht sein kann, wird zur Zeit in unserem Labor untersucht.

Der, wenn auch quantitativ geringere, so doch hochsignifikante Abfall des Plasmazinkspiegels in der HNO-Gruppe kann aufgrund der erhobenen Befunde bezüglich seiner Ursachen wesentlich besser geklärt werden als der in der Abdominalgruppe. Wie aus Abb. 12 erinnerlich, entsprach hier der Abfall des Plasmazinkspiegels nach 35 Minuten Narkose und vor Operationsbeginn exakt dem Abfall der Plasmaproteinkonzentration und kann somit als rein dilutionsbedingt aufgefaßt werden. Unter der Operation und mehr noch im Aufwachraum kam es bei diesen Patienten jedoch zu einer "Dissoziation" von Plasmaproteinspiegel und Plasmazinkspiegel, dergestalt, daß das Zink kontinuierlich abfallende Tendens zeigte, während die Plasmaproteinkonzentration eher zum Ausgangswert zurücktendierte. Dies nahezu kontinuierliche Auseinanderweichen der Plasmazink- und Plasmaproteinkonzentration bei den HNO-Patienten unter der Operation und im Aufwachraum kommt auch in Abb. 13 gut zum Ausdruck, wo die Plasmazinkkonzentration, ausgedrückt in Mikrogramm pro Gramm Plasmaprotein, konstant abfallende Tendenz zeigt.

Man muß also feststellen, daß bei den HNO-Patienten der Abfall des Plasmazinkspiegels nur unter

Narkose dilutionsbedingt war, und unter Operation und im Aufwachraum ein anderer Faktor oder andere Faktoren ins Spiel kamen, die zu einem "Abdissoziieren" des Zinks vom Plasmaprotein Anlaß gaben. Wie bereits mehrfach erwähnt, ist nur ein sehr geringer Bruchteil des Plasmazinks an Aminosäuren gebunden und damit nierengängig, etwa 2/3 sind relativ locker an Albumin oder ein Präalbumin gebunden, und etwa 1/3 ist relativ fest an ein alpha-2-Makroglobulin gebunden. Damit ist also der ganz überwiegende Teil des Plasmazinks nicht nierengängig. Berücksichtigt man die sehr eleganten Befunde von FALCHUK (16), daß unter der Infusion von ACTH der Plasmazinkspiegel beim Gesunden und beim Kranken mehr oder weniger deutlich abfällt, und daß dabei Zink vom Albumin, nicht aber vom alpha-2-Makroglobulin, "heruntergelöst" wird oder mit Albumin zusammen aus dem Plasma verschwindet, so ergeben sich drei mögliche Ursachen für die von uns bei den HNO-Patienten beobachtete "Dissoziation" von Plasmazink- und Plasmaproteinkonzentration. Diese sind entweder ein vermehrter renaler Verlust von Zink oder eine "Abkoppelung" des Zinks von Trägerproteinen, speziell vom Albumin, und Aufnahme in Zellen oder schließlich eine Einschleusung von Zink zusammen mit den Trägerproteinen in Zellen.

Vermehrte renale Verluste von Zink unter Narkose und Operation scheinen nach unseren Befunden, die genauer im Abschnitt 4.5 diskutiert werden sollen, nicht sehr wahrscheinlich. Wir haben zwar bei unseren HNO-Patienten renale Zinkexkretionen während des Beobachtungszeitraums nicht bestimmt, da ein Blasenkatheter nicht indiziert war, und

auch bei unseren Abdominalpatienten wurden renale Zinkexkretionen nicht im Wachzustand, sondern erst ab Narkosebeginn gemessen. Diese lagen jedoch über die gesamte Beobachtungszeit sehr konstant bei etwa 1 µg/min (Abb. 17) und waren damit vermutlich nicht wesentlich höher als vor Beobachtungsbeginn. Verschwinden von Zink aus dem Plasma in die Gewebe nach Abkoppelung vom Trägerprotein oder gemeinsam mit dem Trägerprotein unter der Wirkung von ACTH erscheint unter Operation und in der frühen postoperativen Phase durchaus denkbar. Eine Differenzierung dieser beiden Möglichkeiten sollte mittels Quantifizierung und elektrophoretischer Auftrennung der Plasmaproteine während Narkose und Operation möglich sein. Für die Zinkaufnahme mit oder ohne Trägerprotein kommt in erster Linie das traumatisierte Gewebe (35) und die Leber (2, 54) in Frage.

Plasmazinkabfälle nach operativen Eingriffen sind bereits mehrfach beschrieben worden. LINDEMAN et al. (40) zeigte nach großen bauch- und thoraxchirurgischen Eingriffen ein Absinken des Plasmazinkspiegels von präoperativ 77 auf 53 µg/100 ml am ersten postoperativen Tag mit Rückkehr auf 80 µg/100 ml am vierten postoperativen Tag. SEFTON et al. (67) fand ein Absinken des Plasmazinkspiegels von 83 auf im Mittel 62 µg/100 ml in Abhängigkeit von der Schwere des operativen Traumas. HALLBÖÖK und HEDELIN (28) beschrieben Plasmazinkspiegel von 78 µg/100 ml präoperativ und Absinken auf 57 µg/100 ml am zweiten postoperativen Tag. Mit der Frage der Einflüsse der Anästhesie ohne gleichzeitige Operation auf den Plasmazinkspiegel scheinen sich vor uns bisher nur FODOR et al.(23)

beschäftigt zu haben. Sie fanden während zehnminütiger Kurznarkosen für Angiografien ein Absinken des Plasmazinks von 88,3 auf 79,9 µg/100 ml, also um rund 10%. Es wurde nicht erwähnt, ob Infusionen gegeben wurden, auch wurde zur Frage der Dilution nicht Stellung genommen. Wir würden es nach unseren HNO-Befunden für denkbar halten, daß "endogene" Dilutionen in der Größenordnung von 10% des Plasmavolumens innerhalb von zehnminütigen Narkosen auftreten könnten. Wir würden es andererseits für sehr unwahrscheinlich halten, daß zehnminütige Kurznarkosen zu einer, etwa über ACTH-Ausschüttung laufenden, Umverteilung des Zinks zwischen Plasma und Gewebe führt. Die selben Autoren beschrieben auch einen Abfall des Plasmazinks bei Narkosen für abdominale Hysterektomie von 91,5 auf 66,5 µg/100 ml nach 15 Minuten (Narkose ohne Operation). Bezeichnenderweise änderte sich dieser Wert während der anschließenden Operationszeit nicht mehr. Wiederum wurden keinerlei Hinweise auf die Infusionstherapie gegeben und Dilutionseffekte nicht in Betracht gezogen.

Bezüglich der Beeinflussung des Plasmazinkspiegels durch Narkose und Operation kommen wir somit abschließend zu folgenden Feststellungen:

a. Zunächst müssen bei allen Veränderungen des Plasmazinkspiegels Effekte durch Dilution der Plasmaproteine berücksichtigt werden. Dazu sind Bestimmungen des Hämatokrits, der Plasmaproteinkonzentration und am besten auch der Elektrophorese erforderlich.

b. Neben sozusagen "exogenen" Dilutionen der Plasmaproteine durch die zugeführten Infusionslösungen muß unter Narkose auch an endogene Dilutionen des Plasmas mit interstitieller Flüssigkeit gedacht werden, die sich offenbar sehr rasch entwickeln können.

c. Wird eine "Dissoziation" zwischen Plasmazinkspiegel und Plasmaproteinkonzentrationen deutlich, d.h., sinkt das Plasmazink unter Narkose und Operation stärker als das Plasmaprotein, so ist weniger an renale Zinkverluste als vielmehr an Umverteilung des Zinks vom Plasma in die Gewebe mit oder ohne Trägerprotein unter der Wirkung von ACTH zu denken. Die vermehrte ACTH-Produktion scheint durch eine ausreichend tiefe Narkose nicht in Gang gesetzt zu werden, sondern erst durch das begleitende operative Trauma (10, 15). Weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet sind wünschenswert.

4.5 Renale Behandlung von Zink und Zinkbilanz

Bei der überragenden Bedeutung des Zinks im Organismus muß natürlich auch der Frage der renalen Behandlung des Zinks große Bedeutung zukommen, da unter Umständen große renale Zinkverluste zu einer Zinkverarmung des Körpers führen könnten. Obwohl die renale Kinetik von Zink im Einzelnen noch nicht klar ist, existieren bereits einige Befunde, die klar zeigen, daß sich die Behandlung des Zinks in der Niere von der anderer divalenter Kationen, wie Calcium und Magnesium, deutlich unterscheidet. Wir fanden im Blasenurin unserer Patienten, der unmittelbar vor Narkosebeginn produziert worden war, eine Zinkkonzentration

von etwa 1,75 µg/ml entsprechend einer Urin-zu-Plasma-Relation des Zinks von etwa 2,5. Die Basiswerte aus der Narkosephase betrugen für die Zinkkonzentration im Urin 2,1 µg/ml, entsprechend einem U/P von Zink von 3,5, für die Zinkclearance etwa 2 ml pro Minute und für die Zinkexkretion etwa 1,2 µg/min. Wir hatten in Abb. 16 das spiegelbildliche Verhalten von Harnvolumen und Zinkkonzentration im Urin gezeigt, welches an die renale Behandlung von Kalium erinnert, in seiner Ursache aber nicht geklärt ist. Daraus ergab sich, entsprechend Abb. 17, über die Beobachtungszeit eine relative Konstanz der Zinkexkretion (als Produkt von Harnvolumen und Zinkkonzentration) von im Mittel etwa 1µg/min, entsprechend etwa 1500 µg Zink, hochgerechnet auf 24 Stunden. Auch die Zinkclearance war mit etwa 2 ml/min während der gesamten Beobachtungszeit recht konstant. Aufgrund der großen Streuung der Harnvolumina (Perioden mit starker Antidiurese zu Narkosebeginn und Perioden mit Wasserdiurese - siehe später) konnten wir aber doch eine lockere Beziehung zwischen Harnvolumen und Zinkexkretion ($r = 0,50$) feststellen. Dagegen fand sich überhaupt keine Beziehung der renalen Zinkexkretion zur osmolaren Clearance und damit auch nicht zur renalen Natriumexkretion. Obwohl in unseren Studien das Glomerulumfiltrat nicht gemessen wurde, darf man somit auch unterstellen, daß die renale Zinkexkretion wohl auch kaum filtratabhängig ist. Hier ergibt sich ein deutlicher Unterschied in der renalen

Behandlung von Zink einerseits und von Magnesium und Calcium andererseits, deren Exkretion eindeutig mit osmolarer Clearance, Natriumexkretion und Glomerulumfiltrat korreliert. Diese von uns erhobenen Befunde decken sich mit Ergebnissen von STEELE (69), der bei Freiwilligen unter einer basalen Wasserdiurese relativ hohe Zinkexkretionen von im Mittel 1,4-1,7 µg/min fand, die eine lockere Beziehung zur Höhe des Harnvolumens zeigten. Eine Volumenexpansion mit isotoner oder hypertoner Kochsalzlösung mit konsekutiver Natriurese führte zu keiner Änderung der renalen Zinkexkretion. So blieb ja auch bei unseren Abdominalpatienten trotz Zunahme der Natriumexkretion von etwa 75 µmol/min unter Narkose auf etwa 330 µmol/min in der zweiten postoperativen Stunde die mittlere renale Zinkexkretion nahezu konstant.

Interessante Aspekte zur Frage der renalen Behandlung von Zink brachte eine kürzlich erschienene Arbeit von YUNICE et al. (76). Die Autoren konnten zeigen, daß die Erhöhung der Plasmazinkkonzentration um das Zwanzigfache durch Infusion von Zinksulfat beim narkotisierten Hund die ultrafiltrierbare Fraktion des Zinks im Plasma und damit die renale Zinkexkretion praktisch nicht erhöhte. Das infundierte Zink wird also offenbar nahezu komplett an die Plasmaproteine gebunden, die eine enorm hohe Sättigungsgrenze für Zink haben müssen. Damit wird das im Plasma befindliche ultrafiltrierbare Zink praktisch nicht erhöht und damit bei konstantem Glomerulumfiltrat auch nicht

das glomerulär filtrierte Zink. Die Autoren konnten nun weiter zeigen, daß unter Kontrollbedingungen 97% des glomerulär filtrierten Zinks und unter Zinkbelastung immerhin 81% tubulär zurückgenommen wurden, womit die renale Zinkexkretion sich nur geringgradig veränderte. Höchst bemerkenswert war nun der Effekt der Infusion der Aminosäuren Cystein und Histidin auf die renale Zinkexkretion. Unter Cysteingabe trat eine Erhöhung der Zinkausscheidung um mehr als das Hundertfache auf, wobei das ultrafiltrierbare Zink im Plasma und das Glomerulumfiltrat nicht geändert waren. Es war also unter Cystein bei den Hunden zu einer bedeutenden tubulären Sekretion von Zink gekommen. Die Autoren vermuten eine Bindung von Zink an Cystein, welches tubulär sezerniert wird und das Zink sozusagen mit sich reißt. Unter der Gabe von Histidin wurde etwa eine gegenüber den Kontrollen verzehnfachte renale Zinkexkretion beobachtet. Hier fand sich,im Gegensatz zu Cystein, eine deutliche Zunahme der ultrafiltrierbaren Zinkfraktion im Plasma, wobei offenbar die Aminosäure Histidin primär Zink von Plasmaproteinen an sich zieht, womit die Menge des glomerulär filtrierten Zinks deutlich zunimmt. Im Gegensatz zu Cystein trat auch nicht etwa eine tubuläre Sekretion von Zink auf, sondern unter Histidin wurden, ähnlich wie in den Kontrolluntersuchungen, 80% des filtrierten Zinks tubulär zurückgenommen. Die renale Behandlung von Zink bei Zinkinfusion und bei Infusion von den Aminosäuren Cystein und Histidin hat natürlich in der

Intensivmedizin mit parenteraler Ernährung große klinische Bedeutung.

Normalwerte für die renale Zinkexkretion liegen nach CUTHBERTSON et al. (11),FODOR et al. (23), LINDEMAN et al. (40), SEFTON et al. (67), HALLBÖÖK und HEDELIN (28) und FELL et al. (17) in der Größenordnung von 300-600 µg/24 Stunden, entsprechend 0,2-0,4 µg/min. Die von uns unter Narkose und Operation gefundenen mittleren renalen Zinkexkretionen unserer Abdominalpatienten lagen also über den Normalwerten und entsprachen etwa 1500 µg/24 Stunden. CUTHBERTSON et al. (11) fanden nach Knochenfrakturen eine Erhöhung der renalen Zinkexkretion um das Zwei- bis Dreifache gegenüber den Kontrollwerten. FELL et al. (17) fanden nach Implantation einer Hüftendoprothese maximale renale Zinkexkretionen von 2500 µg/24 Stunden am 3.-4. postoperativen Tag, FODOR et al. (23) beschrieben 3000 µg/24 Stunden nach Hysterektomie und LINDEMAN et al. (40) bei einer präoperativen 24 Stunden-Exkretion von 650 µg postoperative Werte von im Mittel 1136, 690, 607, 739 und 1322 µg am 1.-5. postoperativen Tag nach großen bauch- und thoraxchirurgischen Eingriffen. Die Ursachen für diese vermehrten renalen Zinkexkretionen sind nicht geklärt. Häufig wird ein vermehrter Gewebsabbau mit Freisetzung von Zink postuliert, das nicht retiniert werden kann. Möglicherweise spielt auch eine vermehrte Aminoacidurie eine Rolle. Allerdings kommt eine Hyperzinkurie offenbar auch ohne stattgehabtes Gewebstrauma vor. So fanden wir bei unseren Abdominalpatienten bei einer insgesamt großen individuellen

Schwankung maximale Basisexkretionen von Zink in der Narkosephase vor Operation von 3,9 µg/min, was etwa dem Zehnfachen der Norm entspricht. Wir hatten weiterhin anekdotisch über zwei Patienten mit Magenausgangsstenose bzw. Lebercirrhose berichtet, die über mehrere Stunden während Narkose und Operation renale Zinkexkretionen von 6-9µg/min bei Plasmazinkspiegel im unteren Normbereich zeigten. Auch hier bleibt die Ursache der Hyperzinkurie noch unklar.

Interessant ist weiterhin die Reaktion zweier Patienten auf Bluttransfusionen, wie wir sie anhand von Abb. 18 dargestellt hatten. Diese zeigten bei Basisexkretionen von Zink im Normbereich unmittelbar vor Transfusionsbeginn einen erheblichen stufenförmigen Anstieg der renalen Zinkausscheidung während und noch zwei Stunden nach Transfusion. Dabei wurden innerhalb von 6 Stunden während und nach Transfusion insgesamt etwa 860 µg Zink gegenüber den Kontrollen vermehrt ausgeschieden. Diese Reaktion der renalen Zinkexkretion auf Bluttransfusion muß zunächst noch bestätigt werden. Stellt sie sich als typisch heraus, so bleibt die Frage nach ihren Ursachen zu beantworten. Man könnte spekulieren, daß das Konservenblut bei Plasmazinkkonzentrationen wie im Normalblut reichlich freie Aminosäuren enthält, die nach Transfusion renal eliminiert werden und Zink mitreißen. Bei der von uns beobachteten Höhe der renalen Zinkexkretion während und nach Transfusion hätte nach dieser Theorie aber nahezu das gesamte im Plasma

der Blutkonserven befindliche Zink an Aminosäuren gebunden vorliegen müssen.

Wir hatten gezeigt, daß der Zinkgehalt der Infusionslösungen mit Ausnahme von Albumin und Vollblut gering ist. Bei unseren abdominalchirurgischen Patienten überwog die Ausfuhr von Zink mit Urin und Blutverlust die Zufuhr während des Beobachtungszeitraums im Mittel um etwa 330 µg (Abb. 22), wobei auch die zwei Patienten mit Bluttransfusionen keine Ausnahme bildeten. Diese Zinkverluste erscheinen unbedeutend im Vergleich zum Zinkbestand des Organismus und sollten für die beobachteten Erniedrigungen des Plasmazinkspiegels als Erklärung nicht in Betracht kommen. Dazu paßt auch der Befund, daß die beiden kasuistisch dargestellten Patienten mit extrem hohen renalen Zinkexkretionen nahezu normale Plasmazinkspiegel hatten. Allgemein scheint uns die Hyperzinkurie als Ursache der Hypozinkämie überschätzt zu werden.

## 4.6 Plasmakalium, Plasmanatrium und Plasmaosmolalität in beiden Gruppen

Die in Rede stehenden Parameter können anhand von Abb. 14 rekapituliert werden. Wir fanden bei etwa gleichen Ausgangswerten um 4,4 mmol/l einen Abfall der Plasmakaliumkonzentration in der HNO-Gruppe um im Mittel 0,2 mmol/l unter Narkose und Operation, der auch im Aufwachraum beibehalten wurde. Dagegen war in der Abdominalgruppe der initiale Abfall des Plasmakaliums unter Narkose mit etwa 0,55 mmol/l

stärker und zeigte im Aufwachraum eine gewisse Rückbildungstendenz. Dabei muß man berücksichtigen, daß die Abdominalpatienten im Mittel eine Kaliumzufuhr von etwa 25 mmol und eine positive Kaliumbilanz von etwa 7 mmol im Beobachtungszeitraum hatten, während die HNO-Patienten kein Kalium zugeführt bekamen, aber vermutlich auch nur geringe renale Kaliumverluste hatten. Der relativ rasche initiale Abfall des Plasmakaliums nach Narkoseeinleitung mit Thiopental, Pancuronium, Fentanyl und Dehydrobenzperidol ist ganz typisch und wurde von unserer Arbeitsgruppe mehrfach beschrieben (21, 43, 74). Er muß in erster Linie auf eine Abnahme der Depolarisation der quergestreiften Muskulatur unter Narkose mit Relaxation zurückgeführt werden (1, 42, 70, 75). Für die Erniedrigung der extrazellulären Kaliumkonzentration über mehrere Stunden Operationszeit und in der frühen postoperativen Phase muß ursächlich auch die Infusion von isotoner Glukoselösung in Betracht gezogen werden. Sie führt einerseits zu einem vermehrten Transfer von Glukose zusammen mit Kalium von extra- nach intrazellulär. Auf der anderen Seite konnte WEBER (74) zeigen, daß die extrazellulär vermehrte Glukose auch zur Verdünnung des extrazellulären Kaliums führt. Die Blutglukose wurde zwar in unseren Untersuchungen nicht bestimmt, es darf jedoch angenommen werden, daß sie bei unseren Abdominalpatienten bis zum Operationsende um etwa 150-200 mg/100 ml angestiegen ist und auch im Aufwachraum trotz gedrosselter Zufuhr von Glukose noch erhöht blieb, während sie in der HNO-Gruppe bei sehr geringer Glukosezufuhr sicher-

lich nur unbedeutend erhöht wurde. Möglicherweise erklärt dies den unterschiedlich starken Abfall der Plasmakaliumkonzentration in den beiden Untersuchungsgruppen.

Die Plasmanatriumkonzentration fiel in beiden Untersuchungsgruppen vom Beginn der Narkose an nahezu kontinuierlich ab. Sie wurde in der HNO-Gruppe bis zum Beobachtungsende um im Mittel 3 mmol/l und in der Abdominalgruppe sogar um etwa 4,5 mmol/l reduziert. Gleichzeitig wurde die Plasmaosmolalität (siehe unten) um etwa 2,7 bzw. 5,7 mosmol/kg erniedrigt. Die Abnahme der Plasmanatriumkonzentration bei bauchchirurgischen Eingriffen ist ebenfalls ein sehr typischer Befund (21, 43). WEBER (74) konnte in sehr sorgfältigen Studien zeigen, daß diese zum großen Teil durch Verdünnung des EZR mit Glukose verursacht wird. Dabei führt eine Zunahme der extrazellulären Glukosekonzentration um je 100 mg/100 ml zu einer Abnahme der Plasmanatriumkonzentration um 1,6-2,9 mmol/l. WEBER machte weiterhin deutlich, daß bei weitergehenden Abnahmen der Plasmanatriumkonzentration oder bei deutlichen Diskrepanzen zwischen Plasmanatrium und Plasmaosmolalität auch an eine extra-intrazelluläre Verschiebung von Natrium gegen andere Kationen ohne Nettowasserfluß unter der Wirkung von Narkose und Operation gedacht werden muß. Da die Blutglukose bei unseren Untersuchungen nicht bestimmt wurde und in beiden Untersuchungsgruppen Plasmanatrium und Plasmaosmolalität zumindest gleichsinnig verliefen, muß dieser

extra-intrazelluläre Kationenaustasch hier nicht vermutet werden.

In beiden Untersuchungsgruppen fiel die Plasmaosmolalität unter Narkose und Operation nur geringfügig, im Aufwachraum aber deutlicher ab. Sie lag in der HNO-Gruppe am Beobachtungsende um 2,7 mosmol/kg und in der Abdominalgruppe sogar um 5,7 mosmol/kg unter dem mittleren Ausgangswert von 282,1 bzw. 286,2 mosmol/kg. Eine Abnahme der Plasmaosmolalität bedeutet eine positive Bilanz für osmotisch freies Wasser. Dabei kann dieselbe, wie WEBER (74) gezeigt hat, nach der Formel

$$\Delta_V = \left( \frac{\text{Posmol}_1}{\text{Posmol}_2} \times V_1 \right) - V_1 \qquad 1$$

berechnet werden. Dabei bedeutet $\Delta_V$ den Gewinn oder Verlust an osmotisch freiem Wasser, $\text{Posmol}_1$ und $\text{Posmol}_2$ die gemessenen Plasmaosmolalitäten am Beginn und am Ende eines Beobachtungszeitraums und $V_1$ das Körperwasser am Beginn der Beobachtung, das vergröbert mit 60% des Körpergewichts angenommen werden darf. Wichtige Größen, die bei unseren Untersuchungsbedingungen in die Bilanz von osmotisch freiem Wasser eingehen, sind in Schema 1 (modifiziert nach WEBER (74)) dargestellt.

| Einfuhr | Ausfuhr |
|---|---|
| a. Oxydationswasser (0,2 ml/kg x h) | a. Haut } 0,5ml/kg x h |
| b. 5%ige Glukoselösung (nach Metabolisierung) | b. Respirationstrakt } |
| c. renale Rücknahme von osmotisch freiem Wasser bei Antidiurese ($Tc_{H_2O}$) | c. Peritoneum |
| | d. Wasserdiurese ($C_{H_2O}$) |

Schema 1: Bilanz von osmotisch freiem Wasser

Die Perspiratio insensibilis über Haut und Respirationstrakt ist unter Narkose und Operation eher geringer als im Normalzustand. Sie dürfte sich in etwa gegen das Oxydationswasser aufheben, so daß im weiteren nur Glukosezufuhr, Perspiratio aus dem Peritoneum und Produktion oder Rücknahme von osmotisch freiem Wasser über die Niere berücksichtigt werden müssen.

Bei unseren HNO-Patienten war die Plasmaosmolalität von 282,1 auf 279,4 mosmol/kg abgefallen. Dies ergibt nach obiger Formel bei einem mittleren Körpergewicht von 70 kg einen Zuwachs an osmotisch freiem Wasser von 405 ml im Beobachtungszeitraum. Die Zufuhr von 5%iger Glukoselösung, die vermutlich nahezu komplett metabolisiert wurde, betrug hier im Mittel 1 ml pro Minute oder 330 ml insgesamt. Nach

der Bilanz für osmotisch freies Wasser von im Mittel 405 ml bei den HNO-Patienten muß folglich vermutet werden, daß die Perspiratio insgesamt tatsächlich minimal war, so daß die gesamte zugeführte Flüssigkeit von 330 ml und weiterhin ein bestimmtes Volumen durch renale Rücknahme osmotisch freien Wassers die positive Wasserbilanz ausmachte. $Tc_{H_2O}$ kann bei den HNO-Patienten nicht quantifiziert werden, da die Nierenfunktion nicht beobachtet werden konnte. Man darf immerhin schließen, daß bei Mittelohreingriffen auch ohne die Zufuhr von Glukoselösung eine Dehydration nicht zu befürchten ist.

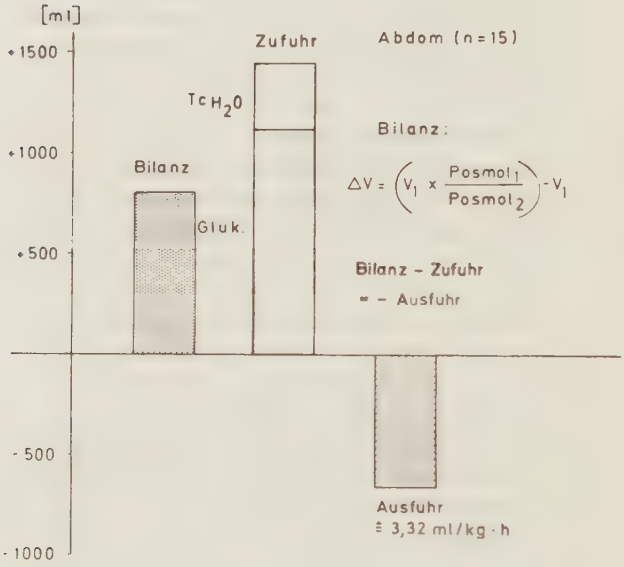
Bei unseren Abdominalpatienten betrug die Plasmaosmolalität am Beginn der Narkose 286,2 und am Beobachtungsende 280,5 mosmol/kg. Daraus ergibt sich bei einem mittleren Körpergewicht von 65,2 kg in dieser Gruppe nach obiger Formel ein Gewinn von osmotisch freiem Wasser von 795 ml. Bei diesen Patienten steht auf der Einfuhrseite der Bilanz für osmotisch freies Wasser die Zufuhr von 5%iger Glukoselösung von 4,5 ml/kg x h Operationszeit plus 1,8 ml/kg x h im Aufwachraum. Daraus ergibt sich eine mittlere Glukosezufuhr von 1115 ml. Die Rücknahme von osmotisch freiem Wasser als Differenz aus osmolarer Clearance und Harnvolumen ergab unter Narkose im Mittel 0,6 ml/min, in den drei Operationsstunden 0,235, 0,735 und 1,32 ml/min und in den zwei Stunden im Aufwachraum 1,175 und 1,53 ml/min. Daraus

errechnet sich insgesamt eine Rücknahme von osmotisch freiem Wasser durch die Niere während des Beobachtungszeitraums von im Mittel 330 ml.

WEBER (74) konnte in seinen Untersuchungen zeigen, daß bei bauchchirurgischen Eingriffen die Ausfuhr von osmotisch freiem Wasser als Differenz von Zufuhr und Bilanz praktisch mit der Perspiratio insensibilis aus dem Peritoneum gleichgesetzt werden kann. Bei unseren abdominalchirurgischen Patienten ergäbe sich demnach eine Ausfuhr von osmotisch freiem Wasser von 1115 + 330 - 795 = 650 ml, entsprechend einer Perspiratio insensibilis aus dem Peritoneum von 3,32 ml pro Kilogramm Körpergewicht und Operationsstunde (Abb. 24). Dieser Wert liegt etwas niedriger als der von WEBER angegebene.

Der ausgeprägte Abfall der Plasmaosmolalität bei den Abdominalpatienten im Aufwachraum, der schließlich für die deutlich positive Bilanz für osmotisch freies Wasser über die Beobachtungszeit steht, läßt den Schluß zu, daß die zugeführte Glukoselösung bis zum Beobachtungsende nahezu komplett metabolisiert worden sein muß, daß bei Antidiurese eine Deckung der Perspiratio aus dem Peritoneum mit 4,5 ml 5%iger Glukoselösung pro Operationsstunde postoperativ bei ausreichender Metabolisierung der Glukose eigentlich immer zu einer gering positiven Bilanz für osmotisch freies Wasser führen muß, und daß eine weitere Zufuhr von Glukoselösung in der frühen postoperativen Phase nach bauchchirurgischen Eingriffen zur Hyperhydration

Abbildung 24:
Bilanz von osmotisch freiem Wasser in der Abdominalgruppe.



führt. Dabei bleibt die Frage offen, ob oder ab welchem Ausmaß diese schädlich ist.

## 4.7 Wasserdiurese unter Narkose und Operation

Der bemerkenswerteste Nebenbefund unserer Untersuchungen war das Auftreten einer Wasserdiurese bei 5 von 15 untersuchten Patienten mit Narkose und Operation (Abb. 20). Dabei war das niedrigste beobachtete U/P osmol 0,19 bei einem Patienten mit Magenresektion in der ersten Operationsstunde (Tabelle 20). Die Harnvolumina reichten in den 13 Meßperioden mit Wasserdiurese von 1,08 bis 15,5 ml/min, die osmolare Clearance von 0,53 bis 9,19 ml/min und die "free-water-clearance" von 0,08 bis 7,06 ml/min. Eine Abhängigkeit des Harnvolumens oder der "free-water-clearance" von U/P osmol konnte nicht festgestellt werden. Die Patienten mit Wasserdiurese zeigten generell keine von den anderen Patienten abweichenden Befunde, es wurden keine zusätzlichen Medikamente verabreicht, insbesondere bestand auch zum Zeitpunkt der Wasserdiurese keine Hypoosmolalität im Plasma. Es kann kein Zweifel daran bestehen, daß die temporären Wasserdiuresen während Narkose und Operation und bei drei Patienten auch noch in der postoperativen Phase durch eine geringe ADH-Aktivität verursacht waren.

Der Befund einer Wasserdiurese bei Laparotomien unter NLA ist ganz und gar ungewöhnlich und unseres Wissens bisher nicht beschrieben

worden. Es galt bisher als nahezu unumstößliche Doktrin, daß die Anästhesie per se und mehr noch die Laparotomie mit Stimulation viszeral-vagaler Afferenzen zu einer bedeutenden Ausschüttung von ADH mit konsekutiver Antidiurese führt. So fanden DEUTSCH et al. (14) bei Freiwilligen mit Wasserdiurese im Wachzustand mit Einleitung einer Halothannarkose eine Abnahme der osmolaren Clearance und Auftreten einer Antidiurese bis zu einem U/P osmol über 2. Durch Gabe von Äthanol konnte die Antidiurese unter Halothan wieder in eine Wasserdiurese überqeführt werden, wobei aber osmolare Clearance und renale Natriumexkretion niedrig blieben. Die Autoren zogen daraus den Schluß, daß die Halothannarkose zur ADH-Ausschüttung führte, die durch Äthanol wiederum gebremst werden konnte. OYAMA und SATO (47) fanden erhöhte Plasma-ADH-Spiegel bei Menschen unter Methoxyflurannarkose und beschrieben eine weitere bedeutende Zunahme mit Beginn der Operation. ISHIHARA et al. (36) fanden ebenfalls eine Erhöhung der ADH-Spiegel beim Menschen unter Äther-, Fentanyl- und Thiopentalnarkose, die unter Operation weiter zunahmen. Bemerkenswerterweise fanden diese Autoren bei Hunden mit hohem Blutvolumen unter Halothannarkose keine erhöhten ADH-Spiegel. PHILBIN und COGGINS (52) konnten zeigen, daß bei herzchirurgischen Patienten die Einleitung einer Narkose mit Halothan oder Morphin nur zu unbedeutenden ADH-Anstiegen führt, daß aber der chirurgische Eingriff selbst die ADH-Sekretion in bedeutendem Maße stimuliert, wenn die Narkose flach gehalten wird, so daß

afferente Schmerzimpulse nicht völlig unterdrückt sind. BONJOUR und MALVIN (6) fanden am Hund unter Pentobarbitalnarkose allein kaum eine Erhöhung von ADH, wohl aber bei zusätzlichem chirurgischem Streß in Abhängigkeit von dessen Ausdehnung.

Über Wasserdiuresen im Zusammenhang mit Narkose liegen bisher nur bruchstückhafte Mitteilungen vor. KUHL et al. (38) zeigten im letzten Jahr, daß beim salzreich ernährten Hund die Narkose mit Methohexital (ohne zusätzliche Operation) zur Wasserdiurese führte, die durch gleichzeitige exogene ADH-Zufuhr unterbunden werden konnte. Sie schlossen daraus auf eine zentrale Hemmung der ADH-Sekretion durch Methohexital. FINSTERER et al. (20) fanden bei volumenexpandierten Hunden unter NLA eine deutliche Antidiurese und Antinatriurese bei hohen Glomerulumfiltraten. Durch Gabe von Atropin konnte eine Wasserdiurese über 60 bis 90 Minuten ausgelöst werden, wobei die Natriumexkretion nur unbedeutend anstieg. Die Autoren konnten seinerzeit eine zentrale ADH-Hemmung unter der Wirkung der NLA plus Atropin bei gleichzeitiger Volumenexpansion oder eine renale Blockierung der ADH-Wirkung am Sammelrohr als Ursache der beobachteten Wasserdiuresen nicht differenzieren.

Bei den von uns hier beobachteten Wasserdiuresen unter NLA plus Laparotomie möchten wir am ehesten annehmen, daß sie durch zentrale ADH-Hemmung bei relativer Hypervolämie, z.B. über

den GAUER`schen-Volumendehnungsreflex, ausgelöst waren. So wurde ja sicherlich in der Narkosephase und zu Operationsbeginn das Blutvolumen unserer Patienten durch die Zufuhr von Vollelektrolyt- und Dextranlösung in der Regel erhöht. Weitere Voraussetzungen für das temporäre "Einschlafen" der ADH-Sekretion wären neben der relativen Hypervolämie mit Vorhofdehnung eine normale Plasmaosmolalität, ein normaler arterieller Blutdruck, eine ausreichend tiefe Narkose, so daß viszeral-vagale Stimuli völlig blockiert wurden, Fehlen von Hypoxie, Hyperkapnie, hohen Katecholamin- und Reninspiegeln und eine ausreichende Nierendurchblutung mit guter Funktion des diluierenden, aufsteigenden, dicken Teils der Henle`schen Schleife. Alle diese Voraussetzungen könnten bei unseren Patienten erfüllt gewesen sein.

Es bleibt also festzustellen, daß bei den genannten Bedingungen, auch unter Laparotomie und NLA, eine Wasserdiurese auftreten kann, und daß die Effekte der Anästhesie und des großen operativen Eingriffs per se nicht unter allen Umständen so dominierend sein müssen, daß sie zu hohen Plasma-ADH-Spiegeln Anlaß geben. Eine gewisse Volumen- und Osmoregulation der Niere kann also unter bestimmten Bedingungen auch unter Narkose und Operation stattfinden.

## 5. Zusammenfassung

Es wird zunächst ein theoretisches Modell der Dilution von Vollblut mit plasmaisotoner, kolloidfreier Flüssigkeit vorgestellt, aufgrund dessen bei gegebenem Ausgangshämatokrit und bekanntem Dilutionsgrad der prozentuale Abfall des Hämatokrits und der Plasmaproteinkonzentration vorausgesagt werden kann. Dabei ergibt sich, daß sich Hämatokrit und Plasmaproteinkonzentration bei fortschreitender Dilution disproportional verhalten. Die prozentuale Änderung der Plasmaproteinkonzentration ist stärker als die des Hämatokrits und ist im Gegensatz zu letzterem vom Ausgangshämatokrit abhängig. Dies theoretisch berechnete Modell wird durch in-vitro-Untersuchungen voll und ganz bestätigt. Es ist als theoretische Grundlage für die Beurteilung von Veränderungen der Plasmakonzentration solcher Stoffe unerläßlich, die überwiegend an Plasmaproteine gebunden sind. Nur bei Kenntnis der Kinetik der Plasmaproteine bei "isotoner Hämodilution" kann nämlich entschieden werden, ob eine solche Substanz unter bestimmten Bedingungen in vivo vermehrt oder vermindert an die Plasmaproteine gebunden wird, oder ob Veränderungen seiner Plasmakonzentration nur durch Dilution der Plasmaproteine zustande kommen. Eine Substanz, die im Plasma nahezu ausschließlich an Proteine gebunden vorliegt, ist z.B. das Zink.

Im weiteren werden Befunde von zwei Gruppen von Patienten unter Narkose und Operation unter besonderer Berücksichtigung der Plasmazinkspiegel, der Parameter der isotonen Hämodilution und der renalen Zinkexkretion dargestellt. Dabei mußte sich eine Gruppe von Patienten (n=15) großen bauchchirurgischen Eingriffen unterziehen,während die andere Gruppe (n=16) während rekonstruktiver, mikrochirurgischer Mittelohreingriffe ohne meßbaren Blutverlust und ohne Infusionstherapie beobachtet wurde. In der Abdominalgruppe fand sich vor Narkoseeinleitung ein mittlerer Plasmazinkspiegel, der mit etwa 76 µg/100 ml an der unteren Grenze der Norm lag. Dieser fiel bis zum Ende der im Mittel dreistündigen Operation bis auf 71% des Kontrollwerts und in der zweiten postoperativen Stunde weiter bis auf 63% des Kontrollwerts. Aufgrund der vorliegenden Befunde kann nicht mit letzter Sicherheit entschieden werden, ob diese Abnahmen des Plasmazinkspiegels während und nach abdominalchirurgischen Eingriffen nur durch Dilution der Plasmaproteine bedingt waren, oder ob darüber hinaus auch eine "Abkoppelung" des Zinks von den Trägerproteinen erfolgte.

In der HNO-Gruppe ohne chirurgische Blutung und ohne Infusionstherapie fiel der Plasmazinkspiegel bis zum Operationsende statistisch sicher auf 91% des Kontrollwerts und bis zum Ende der zweiten postoperativen Stunde weiter bis auf 87% des Ausgangswerts ab. Aufgrund der Dilutionsparameter (Hämoglobinkonzentration, Hämatokrit, mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration, Plasmaproteinkonzentration) konnte eindeutig ge-

sichert werden, daß es bei diesen Patienten unmittelbar nach Narkoseeinleitung zu einer "endogenen" Zunahme des Blutvolumens um rund 4,5% durch Dilution des Plasmas mit interstitieller Flüssigkeit gekommen war. Es konnte weiterhin sicher gezeigt werden, daß die Abnahme des Plasmazinkspiegels bei den HNO-Patienten nicht nur durch Dilution der Plasmaproteine, sondern auch durch "Abdissoziieren" von etwa 10% des ursprünglich im Plasma vorhandenen Zinks von den Trägerproteinen verursacht war. Für letzteren Mechanismus muß ein Effekt des ACTH in Betracht gezogen werden.

Bei beiden Gruppen von Patienten fanden sich unter Narkose und Operation typische Abnahmen der Plasmakalium- und Plasmanatriumkonzentration. Ebenso fand sich eine Abnahme der Plasmaosmolalität, die bei den HNO-Patienten einem Gewinn von osmotisch freiem Wasser von im Mittel 400 ml und bei den abdominalchirurgischen Patienten von 800 ml entsprach. Bei letzteren ergab sich aus einer Aufrechnung der Zufuhr von osmotisch freiem Wasser aus der Infusion von Glukoselösung und der Rücknahme von osmotisch freiem Wasser über die Niere gegen die oben errechnete Bilanz ein geschätzter Verlust von Wasser durch Perspiratio aus dem Peritoneum von etwa 3,3 ml/kg Körpergewicht und Operationsstunde. In der Abdominalgruppe entwickelte sich im Beobachtungszeitraum typischerweise eine milde metabolische Azidose.

Die renale Zinkexkretion lag im Mittel bei etwa 1 µg/min. Sie zeigte zwar Variationen um den Faktor 10 von Patient zu Patient, wurde aber erstaunlich wenig durch Änderungen der Diurese, der osmolaren Clearance und der Natriumexkretion beeinflußt. Die Zinkbilanz war in der Abdominalgruppe im Mittel mit 330 µg negativ. Die renalen Zinkverluste können nach unserer Meinung den Abfall des Plasmazinkspiegels nicht erklären. Die Natriumbilanzen waren typischerweise stark positiv. Rund 80% der Natriumzufuhren wurden intraoperativ retiniert. Auch in der frühen postoperativen Phase setzte sich die Natriumretention fort. Bei 5 von 15 Patienten mit NLA und Laparotomie wurde intraoperativ eine temporäre Wasserdiurese beobachtet, die auf eine zentrale ADH-Hemmung bei relativer Hypervolämie und tiefer Narkose zurückgeführt wird.

## 6. Klinische Nutzanwendung

Befunde bezüglich des Zinks im Plasma und im Urin unter Narkose und Operation können für die praktisch klinische Arbeit im Operationssaal im Moment noch nicht nutzbar gemacht werden, da die Relevanz des Zinks für klinische Phänomene noch zu wenig geklärt ist. Auch klinisch bedeutsam ist dagegen die leichte Zunahme des Blutvolumens bei Narkosebeginn ohne Infusionen in der HNO-Gruppe. Bedeutsam sind ebenso die großen Natriumretentionen in der Abdominalgruppe, die sich auch unmittelbar postoperativ fortsetzen, ebenso die Hypokaliämie, die leichte metabolische Azidose und die mäßig positive Bilanz für osmotisch freies Wasser in dieser Gruppe. Auch klinisch bedeutsam ist schließlich der Befund einer Wasserdiurese unter bestimmten Bedingungen unter NLA und Laparotomie, der für ein gewisses Funktionieren der Volumen- und Osmoregulation trotz Narkose und Operation spricht.

## 7 Literatur


1 BALI, I.M., COPPEL, D.L., DUNDEE, J.W.: The effect of non-depolarizing muscle relaxants on plasma potassium. Brit. J. Anaesth. 47, 505 (1975)

2 BEISEL, W.R.: Trace elements in infectious processes. Medical Clinics of North America 60, 831 (1976)

3 BERGMANN, B., FRIEBERG, U., LOHMANDER, S., ÖBERG, T.: Morphologic and autoradiographic observations on the effect of zinc deficiency on enchondral growth sites in the white rat. Odontol. Rev. 21, 379 (1970)

4 BÖHMER, D., HEINRICH, H.: Einfluß von Zink-DL-Aspartat auf die postoperative Veränderung von Gesamteiweiß und Zink im Serum und der Urinzinkausscheidung bei Hüftendoprothesen. In: Kalium-Magnesium-Zink-Aspartat, Herausgeber Kronschwitz, H., Frankfurt, 1975.

5 BOND, A.G., PARSONS, R.S.: Haemodilution and plasma proteins during anaesthesia. Brit. J. Anaesth. 42, 1113 (1970)

6 BONJOUR, J.P., MALVIN, R.L.: Plasma concentrations of ADH in conscious and anesothetized dogs. Am. J. Physiol. 218, 1128 (1970)

7 BOYETT, J.D., SULLIVAN, J.F.: Distribution of protein-bound zinc in normal and cirrhotic serum. Metabolism 19, 148 (1970)

8 BRIGGS, M.H., BRIGGS, M.: Effects of steroid pharmaceuticals on plasma zinc. Nature 232, 480 (1971)

9 BRIGGS, M.H., GARCIA-WEBB, P., WALLACE, E., BRIGGS, M.: Zinc deficiency in man. Lancet II, 1396 (1973)

10 BROMAGE, P.R., SHIBATA, H.R., WILLOUGHBY, H.W.: Influence of prolonged epidural blockade on blood sugar and cortisol responses to operations upon the upper part of the abdomen and the thorax. Surg. Gyn. Obst. 132, 1051 (1971)

11 CUTHBERTSON, D.P., FELL, G.S., SMITH, C.M., TILSTONE, W.J.: Metabolism after injury. I: Effects of severity, nutrition, and environmental temperature on protein, potassium, zinc, and creatine. Brit. J. Surg. 59, 925 (1972)

12 DIAMOND, J., HURLEY, L.S.: Histopathology of zinc deficient fetal rats. J.Nutr. 100, 325 (1970)

13 DEMLING, R.H., WILL, J.A.:
The effect of furosemide on the pulmonary transvascular fluid filtration rate. Crit. Care Med. 6, 317 (1978)

14 DEUTSCH, S., GOLDBERG, M. STEPHEN, G.W., WU, W.-H.: Effects of halothane anesthesia on renal function in normal man. Anesthesiology 27, 793 (1966)

15 ENGQUIST, A., BRANDT, M.R., FERNANDES, A., KEHLET, H.: The blocking effect of epidural analgesia on the adrenocortical and hyperglycemic responses to surgery. Acta anaesth. Scand. 21, 330 (1977)

16 FALCHUCK, K.H.: Effect of acute disease and ACTH on serum zinc proteins. New Engl. J. Med. 296, 1129 (1977)

17 FELL, G.S. CUTHBERTSON, D.P., MORRISON, C., FLECK, A., QUEEN, K., BESSENT, R.G., HUSAIN, S.L.: Urinary zinc levels as an indication of muscle catabolism. Lancet I, 280 (1973)

18 FINSTERER, U., BRECHTELSBAUER, H., PRUCKSUNAND, P., ZINK, V., KRAMER, K.: Natrium- und Wasserbilanz beim Hund im Wachzustand und unter verschiedenen Narkosebedingungen. I. Mitteilung: Lachgas- und Barbituratnarkose. Anaesthesist 24, 306 (1975)

19 FINSTERER, U., BRECHTELSBAUER, H., PRUCKSUNAND, P., FEIST, H., KRAMER, K.: Natrium- und Wasserbilanz beim Hund im Wachzustand und unter verschiedenen Narkosebedingungen. II. Mitteilung: Halothan- und Methoxyflurannarkose. Anaesthesist 24, 444 (1975)

20 FINSTERER, U., BRECHTELSBAUER, H., PRUCKSUNAND, P., FEIST, H., KRAMER, K.: Natrium- und Wasserbilanz beim Hund im Wachzustand und unter verschiedenen Narkosebedingungen. III. Mitteilung: Neuroleptanalgesie. Anaesthesist 24, 483 (1975)

21 FINSTERER, U., LÜHR, H.-G., GÖTZ, E.: Elektrolytbilanzen bei großen bauchchirurgischen Eingriffen. I. Neuroleptanalgesie und Variationen des Infusionsschemas. Anaesthesist 25, 563 (1976)

22 FODOR, L., ESCHNER, J., DICK, W., AHNEFELD, F.W.: Die klinische Bedeutung des Zinkmangelsyndroms. Anaesthesist 21, 456 (1972)

23 FODOR, L., DÖLP, R., ESCHNER, J., AHNEFELD, F.W.: Operationsbedingter Zinkverlust als limitierender Faktor im Stoffwechsel. Anaesthesist 22, 393 (1973)

24 FOLLIS, R.H., DAY, H.G., Mc COLLUM, E.V.: Histological studies of the tissues of rats fed a diet extremely low in zinc. J. Nutr. 22, 223 (1941)

25 GIROUX, E.L., HENKIN, R.I.: Competition for zinc among serum albumin and amino acids. Biochim. Biophys. Acta 273, 64 (1972)

26 GRABLE, E., FINCK, A.J., ABRAMS, A.L., WILLIAMS, J.A.: The effect of cyclopropane and halothane on the blood volume in man. Anesthesiology 23, 828 (1962)

27 GÜNTHER, T., RUHE, B., SCHMALBECK, J., TEHRANI, N.: Zur Biochemie der Spurenelemente Zink, Kupfer, Mangan, Molybdän, Chrom und Kobalt: Verteilung, Bindung und Regulation durch Nebennierenrindenhormone. Z. klin. Chem. klin. Biochem. 12, 327 (1974)

28 HALLBÖÖK, T. HEDELIN, H.: Zinc metabolism and surgical trauma. Brit. J. Surg. 64, 271 (1977)

29 HALLMAN, P.S., PERRIN, D.D., WATT, A.E.: The computed distribution of copper (II) and zinc (II) ions among seventeen amino acids present in human blood plasma. Biochem. J. 121, 549 (1971)

30 HALSTED, J.A., SMITH, J.C.: Plasma zinc in health and disease. Lancet I, 322 (1970)

31 HALSTED, J.A., RONAGHY, H.A., ABADI, P., HAGHSHENASS, M., AMIRHAKEMI, G.H., BARAKAD, R.M., REINHOLD, J.G.: Zinc deficiency in man. The Shiraz experiment. Am. J. Med. 53, 247 (1972)

32 HARPER, H.A., LÖFFLER, G., PETRIDES, P.E., WEISS, L.: Physiologische Chemie. Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1975)

33 HENDRICKS, D.G., MAHONEY, A.W.: Glucose tolerance in zinc deficient rats. J. Nutr. 102, 1079 (1972)

34 HENKIN, R. J., SMITH,F.R.: Zinc and copper metabolism in acute viral hepatitis. Am. J. Med. Sci. 264, 401 (1972)

35 HENZEL, J.H., DE WEESE, M.S., LICHTI, E.L.: Zinc concentrations within healing wounds. Arch. Surg. 100, 349 (1970)

36 ISHIHARA, H., ISHIDA, K., OYAMA, T., KUDO, T., KUDO, M.: Effects of general anesthesia and surgery on renal function and plasma ADH levels. Canad. Anaesth. Soc. J. 25, 312 (1978)

37 KAMPFSCHMIDT, R.F., UPCHURCH, H.F.: The effect of endogenous pyrogen on the plasma zinc concentration of the rat. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 134, 1150 (1970)

38 KUHL, U., KACZMARCZYK, G., RIEDEL, J. EIGENHEER, F., EISELE, R., REINHARDT, H.W.: Wasserdiurese während Methohexitalnarkose. Anaesthesist 27, 193 (1978)

39 LICHTI, E.L., TURNER, M., HENZEL, J.H., DE WEESE, M.S.: Wound fluid zinc levels during tissue repair. Am. J. Surg. 121, 665 (1971)

40 LINDEMAN, R.D., BOTTOMLEY, R.G., CORNELISON, R.L., JACOBS, L.A. Influence of acute tissue injury on zinc metabolism in man. J. Lab. Clin. Med. 79, 452 (1972)

41 LINDERKAMP, O., DEHNERT-HILSCHER, A.: Der Einfluß von Neuroleptanalgesie auf Blutvolumen und Gefäßdrucke. Anesthesist 26, 349 (1977)

42 LIST, W.F.: Serum potassium changes during induction of anaesthesia. Brit. J. Anaesth. 39, 480 (1967)

43 LÜHR, H.-G., FINSTERER, U., FOLWACZNY, H., SCHOLZ, G.: Elektrolytbilanzen bei großen bauchchirurgischen Eingriffen. II. Beobachtungen unter Allgemeinanaesthesie in Kombination mit einem Regionalverfahren und unter Enflurannarkose. Anaesthesist 26, 307 (1977)

44 MILLS, C.F. DALGARNO, A.C., WILLIAMS, R.B., QUARTERMAN, J.: Zinc deficiency and the zinc requirement of calves and lambs. Brit. J. Nutr. 21, 751 (1967)

45 MORSE, H.T., LINDE, H.W., MISHALOVE, R.D., PRICE, H.L.: Relation of blood volume and hemodynamic changes during halothane anesthesia in man. Anesthesiology 24, 790 (1963)

46 O`BRIEN, J.J., HEATH, T.J.: Effect of anaesthesia with cyclopropane, halothane or thiopentone on the vascular compartment in sheep. Brit. J. Anaesth. 40, 853 (1968)

47 OYAMA, T., SATO, K.: Plasma levels of antidiuretic hormone in man during methoxyflurane anaesthesia and surgery. Anaesthesia 25, 500 (1970)

48 PASCHEN, K., FRITZ, G.: Neue vereinfachte Methoden zum empfindlichen und spezifischen Nachweis von Calcium, Magnesium und Zink im Serum mit der Atomabsorptions-Spektralphotometrie. Ärztliche Forschung 24, 202 (1970)

49 PAYNE, J.P., GARDINER, D., VERNER, I.R.: Cardiac output during halothane anaesthesia. Brit. J. Anaesth. 31, 87 (1959)

50 PEKAREK, R.S., BEISEL, W.R.: Characterization of the endogenous mediator (s) of serum zinc and iron depression during infection and other stresses. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 138, 728 (1971)

51 PEKAREK, R.S., WANNEMACHER, R.W., CHAPPLE, F.E., POWANDA, M.C., BEISEL, W.R.: Further characterization and species specificity of leukocytic endogenous mediator (LEM). Proc. Soc. exp. Biol. Med. 141, 643 (1972)

52 PHILBIN, D.M., COGGINS, C.H.: Plasma antidiuretic hormone levels in cardiac surgical patients during morphine and halothane anesthesia. Anesthesiology 49, 95 (1978)

53 PORIES, W.J., HENZEL, J.H., ROB, C.G., STRAIN, W.H.: Acceleration of wound healing in man with zinc sulphate given by mouth. Lancet I, 121 (1967)

54 POWANDA, M.C., COCKERELL, G.L., PEKAREK, R.S.: Amino acid and zinc movement in relation to protein synthesis early in inflammation. Am. J. Physiol. 225, 399 (1973)

55 PRASAD, A.S., MIALE, A., FARID, Z., SANDSTEAD, H., SCHULERT, A.R.: Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency, anaemia, hepato splenomegaly, dwarfism and hypogonadism. J. Lab. Clin. Med. 61, 537 (1963)

56 PRASAD, A.S., OBERLEAS, D., WOLF, P.: Studies on zinc deficiency: Changes in trace elements and enzyme activities in tissues of zinc-deficient rats. J. Clin. Invest. 46, 549 (1967)

57 PRASAD, A.S., OBERLEAS, D.: Binding of zinc to amino acids and serum proteins in vitro. J. Lab. Clin. Med. 76, 416 (1970)

58 PRICE, H.L., HELRICH, M., CONNER, E.H.: A relation between hemodynamic and plasma volume alterations during general anesthesia in man. J. Clin. Invest. 35, 125 (1956)

59 ROSNER, F., GORFIEN, P.C.: Erythrocyte and plasma zinc and magnesium levels in health and disease. J. Lab. Clin. Med. 72, 213 (1968)

60 RUBINI, M.E., MONTALVO, G., LOCKHART, C.P., JOHNSON, C.R.: Metabolism of zinc - 65. Am. J. Physiol. 200, 1345 (1961)

61 RUDOLPH, P., HAUG, H., WEIS, K.-H.: Der Einfluß von Halothannarkose und Neuroleptanalgesie auf einige chemische und korpuskuläre Bestandteile des Blutes. Anaesthesist 21, 177 (1972)

62 SANDSTEAD, H.K., SHUKRY, A.S., PRASAD, A.S., EL HIFNEY, A.: Kwashiorkor in Egypt. I. Clinical and biochemical studies with specific references to plasma zinc and serum lactic dehydrogenase. Amer. J. clin. Nutr. 17, 15 (1965)

63 SANDSTEAD, H.H., PRASAD, A.S., SCHULERT, A.R., FARID, Z., MIALE, A., BASSILLY, S., DARBY, W.J.: Human zinc deficiency, endocrine manifestations and response to treatment. Amer. J. clin. Nutr. 20, 422 (1967)

64 SCHAD, H., BRECHTELSBAUER, H.: Thoracic duct lymph flow and composition in conscious dogs and the influence of anaesthesia and passive limb movement. Pflügers Arch. 371, 25 (1977)

65 SCHAD, H., BRECHTELSBAUER, H.: The effect of saline loading and subsequent anaesthesia on thoracic duct lymph, transcapillary protein escape and plasma protein of conscious dogs. Pflügers Arch. 378, 127 (1978)

66 SEELING, W., AHNEFELD, F.W., DICK, W., FODOR, L.: Die biologische Bedeutung des Zinks. Anaesthesist 24, 329 (1975)

67 SEFTON, G., CLARK, R.G., OWEN, G.: Changes in serum zinc after operation. Brit. J. Surg. 61, 329 (1974)

68 SEVERINGHAUS, J.W.: Acid-base balance nomogram - a Boston-Copenhagen detente. Anesthesiology 45, 539 (1976)

69 STEELE, T.H.: Dissociation of zinc excretion from other cations in man. J. Lab. Clin. Med. 81, 205 (1973)

70 STEVENSON, D.E.: Changes caused by anaesthesia in the blood electrolytes of the dog. Brit. J. Anaesth. 32, 353 (1960)

71 STRAIN, W.H., PORIES, W.J., HINSHAW, J.R.: Zinc studies in skin repair. Surg. Forum 11, 291 (1960)

72 THEUER, R.C., HOEKSTRA, W.G.: Oxidation of $^{14}C$-labeled carbohydrate, fat, and amino acid substrates by zinc deficient rats. J. Nutr. 89, 448 (1966)

73 VALLEE, B.L.: Biochemistry, physiology and pathology of zinc. Physiol. Rev. 39, 443 (1959)

74 WEBER, W.: Die Bedeutung der Infusion von osmotisch freiem Wasser bei großen bauchchirurgischen Eingriffen - Veränderungen des Hydrations-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Status. Dissertation München (1979)

75 WONG, K.C., WETSTONE, D., MAPTIN, W.E., CHENEY, F., WYTE, S.R.: Hypokalemia during anesthesia:The effects of d-tubocurarine, gallamine, succinylcholine, thiopental, and halothane with or without respiratory alkalosis. Anesth. Analg. 52, 522 (1973)

76 YUNICE, A.A., KING, R.W., KRAIKITPANITCH, S., HAYGOOD, C.C., LINDEMAN, R.D.: Urinary zinc excretion following infusions of zinc sulfate, cysteine, histidine, or glycine. Am. J. Physiol. 235, F 40 (1978)

Lebenslauf

Ich wurde am 11. Januar 1953 als zweites Kind meiner Mutter Rosa Kapser in München geboren.

Dort besuchte ich von 1959 bis 1965 die Volksschule und trat anschließend in die Städtische Adalbert-Stifter-Realschule über, an der ich 1969 mit dem Zeugnis der Mittleren Reife abschloß. Nach einer Übergangsklasse an der Städtischen Fridtjof-Nansen-Realschule besuchte ich ab 1970 die naturwissenschaftliche Abteilung des Wittelsbacher-Gymnasiums in München und absolvierte dort im Sommer 1973 das Abitur. Noch im Herbst desselben Jahres wurde ich zum Militär eingezogen.

Danach nahm ich im Sommer 1975 das Studium der Medizin an der Universität München auf.

**D. GRÄBNER**
DISSERTATIONS U. OFFSETDRUCKEREI

Gotenstraße 3
8602 Altendorf bei Bamberg
Telefon: 09545 /8791